Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. Klewitz

Über akute Parenchymschäden der Leber und deren Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
Walter Gunkel
aus Eisenach (Thüringen)

1942
„Eukerdruck" Karl Euker, Marburg (Lahn)

Angenommen als Dissertation von der Medizinischen Fakultät
am 29. September 1942.

Referent: Professor Dr. Klewitz.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556033_0113

Inhaltsangabe.

I. Teil:

1. Anatomie der Leber 7
2. Physiologie der Leber 10

II. Teil:

Die Lehre der akuten Lebererkrankungen bis zum Weltkriege . . . 14
1. „Ikterus catarrhalis" in seinen verschiedenen Formen 16
   a) Ikterus catarrhalis 16
   b) Ikterus gravidarum 18
   c) Ikterus bei Infektionskrankheiten 18
   d) Ikterus epidemicus 19
   e) Ikterus infectiosus 20
   f) Ikterus syphiliticus 21
2. Cholangitis 22
3. Akute parenchymatöse Hepatitis 24
4. Akute Leberatrophie 25
5. Akute interstitielle Hepatitis 28
6. Der Leberabszeß 29

III. Teil:

Akute Parenchymschäden der Leber (1920–40) 33
1. Ikterus als Symptom 33
2. Ikterus catarrhalis und seine verschiedenen Formen 34
   (Epidemisch und endemisch auftretender Ikt. cat. der Jahre 1919 bis 1923)
3. Ikterus gravis (Ikt. infectiosus, Ikt. Weil) 53
   a) Ikterus toxicus 53
   b) Endokrine Drüsenstörungen und Leberschaden 57
   c) Schwangerschaft und Leberschaden 60
   d) Die Diabetikerleber 62
4. Leberschaden bei Infektionskrankheiten und Sepsis 62
   a) Ikt. typhosus, bzw. paratyphosus 63
   b) Tuberkulose und Leberschaden 66
   c) Leberschaden bei Scharlach-Angina 68
   d) Angina und Leberschaden 69
   e) Streptokokkeninfektion und Leberschaden 69
   f) Gonotoxische Leberschädigung 70

g) Leberschaden nach Verbrennungen 70
h) Leber und Sepsis 70
5. Malaria und Leberschaden 73
6. Gelbfieber und Ikterus 74
7. Weilsche Krankheit 75
8. Der Leberabszeß 80
9. Leber-Lues-Salvarsan 81
a) Lues congenita tarda hepatis 81
b) Ikterus syphiliticus praecox 82
c) Syphilis der Leber 83
10. Cholangitis 88
11. Akute Leberatrophie 92
IV. Teil:
Therapie 99
Schlußwort 109
Literaturangabe 110

I. Teil.

Einleitung.

1. Anatomie der Leber.

Das größte Organ des menschlichen Körpers ist die Leber. Die anatomisch-histologische Erforschung reicht bis in die jüngste Zeit. Bei der Durchsicht verschiedener Lehrbücher gewinnt man kein einheitliches Bild. Das hier Dargestellte gibt nur die augenblicklichen Ansichten der wohl bedeutendsten Forscher auf diesem Gebiete wieder.

Die Leber erfüllt zwei Funktionen. Einmal müssen die von der Darmschleimhaut resorbierten Stoffe so umgeformt werden, daß sie für den Bedarf des Organismus gebrauchsfertig sind. Bei der Verarbeitung derselben entstehen toxische Stoffe, besonders im Kolon, welche von Blut und Lymphe aufgenommen werden und somit eine Gefahr für den Körper darstellen. Der venöse Abfluß aus den unpaarigen Bauchorganen vereinigt sich zur Pfortader. Diese führt zur Leber, wo deren zweite Aufgabe stattfindet, die Entgiftung des Blutes vor seinem Einfluß in den großen Kreislauf. Die Leber kommt beiden Aufgaben von allen Organen in der besten Weise nach. Ihren Aufbau erhält sie in den ersten Tagen des post-embryonalen Lebens. *Pfuhl* ist der Meinung, daß sich unter dem positiven Druck im Pfortader- sowie Leberarteriengebiet und unter der ansaugenden Kraft in den Lebervenen das epitheliale Parenchym (Leberepithelzellen) zum Leberläppchen ordnet und bildet so nicht nur morphologisch, sondern auch mechanisch eine wohlbegründete Einheit.

Histologisch muß man sie als einen Zellhaufen auffassen, der von einem großen Netz von Blutsinus durchzogen wird. Damit die im Blute gelösten Stoffe gut resorbiert werden können, streicht das Pfortaderblut ganz langsam an den Zellen vorbei. So wie die Niere sich aus kleinsten Einheiten, den Nephronen, zusammensetzt, fügen sich zu dem uns makroskopisch sichtbaren Organ viele Läppchen zusammen. Man nennt sie Hepatome. Die Bezeichnung stammt von *Rößle*. Er faßt darunter die Leberepithelien und die Gallen- und Blutkapillaren zusammen. Somit hat er einen Funktionszusammenhang zwischen epithelialem und mesenchymalem Parenchym in der Leber betont. Das mesenchymale Parenchym umfaßt das die Läppchen umgebende Bindegewebe (Glissonsche Kapsel) und das weit verzweigte,

doppelte Blutgefäßsystem. Die Läppchen sind doppelt so lang wie breit. Das erste Blutgefäßsystem tritt mit den Ästen der Pfortader (nach *Fischler:* Das funktionelle Hauptgefäß) an die Läppchen heran und teilt sich da in Kapillaren um die Leberzellbalken auf. Danach vereinigen sie sich wieder zu Lebervenen und münden mit 3–4 Stämmen in die Vena cava caudalis. Diese Venen liegen zentral im Läppchen, wie eine Achse im Rade (Zentralvene). Darum herum baut sich zur Peripherie hin das Parenchym auf. Zweitens wird der Leber durch die Arteria hepatica aus der Aorta Blut zugeführt, das durch ein feines Arterienkapillarsystem unmittelbar die Leberläppchen versorgt, ebenfalls Gallengänge und Lebernerven. Die wesentlichen Elemente der Blutkapillaren sind undifferenzierte Retikulumzellen und die durch phagozytäre Eigenschaft ausgezeichneten Kupfferschen Sternzellen. Die Parenchymzellen stellen ein Organ von drüsigem Bau dar, während die Kupfferschen Sternzellen im Prinzip nur kapillare Endothelien darstellen, sie sind nur viel größer als solche und nehmen nicht nur gelöste, sondern auch corpuskuläre Stoffe in sich auf. Ferner findet — dem histologischen Bilde nach — die Gallenfarbstoffbildung in ihnen statt, jedoch soll er auch an anderen Stellen entstehen können. Die Kupfferschen Sternzellen besitzen je nach Funktionszustand große Formveränderlichkeit, und ihre Fortsätze können zwischen die Leberzellen hineinragen. Nach *Aschoff* entstammen die Sternzellen dem reticulo-endothelialen System und sind in ihrer funktionellen Hinsicht (nach *Pfuhl*) Zuträgerzellen für die Leberzellen. Somit stellen sie eine Verbindung zwischen epithelialem und mesenchymalem Lebergewebe dar. Die Äste der Arterie bilden Anastomosen, ihre venösen Endäste sammeln sich zu kleinen Venen, die in die intrahepatischen Äste der Pfortader münden, und somit endet auch das Blut der Arterie schließlich in den kapillaren Sinus der Pfortader.

Beim Schwein sind die Läppchen durch eine mikroskopisch gut sichtbare Membran voneinander getrennt, wogegen beim Menschen eine solche deutliche bindegewebige Kapsel fehlt. Da aber doch eine Abtrennung zu erkennen ist, so spricht man auch hier von einer Glissonschen Kapsel. Die Blutversorgung ist zwischen zwei Läppchen sehr groß, weshalb man dies als eine vasculäre Grenzschicht (Septum vasculare) bezeichnet, worin die Vasa septalia, also die Aufsplitterungen der Pfortader und Leberarterie und die septalen Gallengänge liegen. Hier treten die Kapillaren der Arterie nicht mit den Ästen der Pfortader in Verbindung. In diesem engmaschigen Netz befindet sich der feine Bau der Balken und Platten. Entlang der Längsachse zweier Leberzellbalken verlaufen die Gallenkapillaren (nach *Eppinger* trabekuläre Gallenkapillaren) als zwischenzellige Sekretkapillaren, die ohne eigenes Epithel vom Ektoplasma der Leberepithelzellen begrenzt werden und wahrscheinlich intrazelluläre

Fortsätze in die Leberepithelzellen besitzen. Räumlich sind die Gallenkapillaren stets durch eine Leberzellreihe von den Blutkapillaren getrennt. Zwischen den Leberzellen und den Wänden der Blutkapillaren ist ein kapillärer Spalt vorhanden, der Dissesche Raum, der besonders bei krankhaft veränderter Leber bei histologischer Betrachtung auffällt. Die Wandung eines solchen Raumes besteht aus einem Grundhäutchenschlauch, der sich aus Gitterfasern und homogener Grundsubstanz zusammensetzt. Diesem Gitterfasergerüst ist innen ein epithelartig gebildetes Syncytium aus Retikulumzellen angefügt, unter denen sich die Kupfferschen Sternzellen besonders hervorheben. Der Dissesche Raum steht in noch nicht geklärter Beziehung zum Lymphgefäßsystem. An der Peripherie des Läppchens münden die Gallenkapillaren in die mit eigenem, flachem Epithel versehenen präkapillaren Gallengänge (nach *Aschoff*), in denen das Lebersekret weitergeleitet wird. Das geschieht durch die an den Kanten gelegenen interlobulären Gallengänge, die zu den großen Gallengängen hinführen, welche sich am Hilus zusammenschließen Wenn auch jedes Läppchen die gleiche Funktion wie das ganze Organ hat, so sind beim Ausfall von einem immer mehrere mitbeteiligt. Jedoch besteht keine sichere wechselseitige Beziehung zwischen klinisch-funktionell nachweisbarer Störung und anatomischem Substrat. Veränderungen im epithelialen Parenchym (Nekrose, Verfettung) betreffen den intermediären Stoffwechsel, während die Farbstoffausscheidung Beziehung zum mesenchymalen Parenchym hat. *Eppinger* hat sich mit dem Aufbau des Parenchyms besonders beschäftigt. Er faßt die Leber als Drüse auf, deren Lumen von den Gallenkapillaren gebildet wird, die nur lokale Verdichtungen der Leberzellen vorstellen. Dort, wo die Gallenkapillaren in der Mitte längerer Trabekel liegen, bilden sie die trabekulären Gallenkapillaren. Ihre Fortsetzungen sind in den präkapillaren Gallengängen zu sehen und die wiederum gehen in die periacinösen Gallengänge über, welche nicht mehr langes, sondern kubisches Epithel besitzen. Diese nähern sich mit allmählich weiter werdendem Lumen dem Ductus hepaticus. Dort nun, wo die Gallenkapillaren in die Präkapillaren übergehen, befindet sich eine Erweiterung, die *Eppinger* als Ampulle bezeichnet hat. Von japanischen Autoren wird diese als Art von Sicherheitsventil gegen Gallenstauung angesehen. Bei Erhöhung des Innendruckes im Gallensystem kann die Ampulle einreißen und so die Leberzellen vor einer intraparenchymatösen Gewalteinwirkung schützen. Die Ampullengegend ist reichlich vascularisiert und wegen der vielen Anastomosen besonders regenerationsfähig.

In jedes Läppchen ergießt sich Blut von ungefähr fünf Pfortaderverzweigungen, während nur eine Vena centralis heraustritt. Der ungünstige Abstrom kann schon normalerweise zur Überfüllung der Leber führen Dadurch entstehen Blutreserven in sinusartigen Ein-

buchtungen. Zum Unterschied vom zirkulierenden Blut spricht man hier von deponiertem Blut. Bei Benötigung größerer Blutmengen kann der Organismus hieraus schöpfen. Nach *Pfuhl* sind normalerweise die Läppchenkapillaren gleich lang. Bei der zirrhotischen Leber jedoch sind sie es nicht. Das Blut wird dann entsprechend dem geringeren Strömungswiderstand die kürzere, bequemere Bahn bevorzugen. Dadurch wird eine Verödung der übrigen Läppchenabschnitte eintreten.

Die intrahepatische Zirkulation wird zum Teil durch Gefäßsphincteren reguliert, doch ist man sich über die Funktion noch nicht ganz klar. Die alten Anatomen sprachen von einem „Cor abdominale", *Henschen* dachte an die an elastischen Fasern reiche Glissonsche Kapsel und bezeichnete diesen passiv-elastischen Apparat als „Leberherz". — Heute ist man der Ansicht, daß die Leber keine Ganglienzellen besitzt. Die sympatischen Fasern ziehen über die Nervi splanchnici maiores et minores zum Ggl. coeliacum, woraus sich der Plexus hepaticus entwickelt. Daraus gehen zwei Hauptnervenstränge hervor und zur Leber hin. Der erstere verläuft der Arterie entsprechend, ist aber nicht mit dem periarteriellen Geflecht identisch und von dem Gefäß abzulösen Der hintere Plexus begleitet nicht die Vena portae, wie *Cruveilhier* annahm, sondern die Gallengänge und steht nur durch variable Anastomosen mit den Nervengeflechten der Vene in Verbindung. Er versorgt die rechte Hälfte der Leber, der andere die linke. Bei Operationen sind beide zu schonen, da sonst leicht Schockwirkung und Exitus in tabula eintritt. — Die parasympatischen Fasern kommen vom rechten und linken Vagus her. Bis in den Bereich der Leberzellen dringen nach *Riegele* feine Fasern. Man nimmt an, daß sogar die Kupfferschen Sternzellen davon beeinflußt werden.

Das Lymphgefäßsystem hat mit den Disseschen Räumen nichts zu tun. Die Lymphgefäße kommen mit den Pfortaderästen, machen aber im peri-acinösen Raum halt.

2. Physiologie der Leber.

Ohne Physiologie ist die Klinik überhaupt nicht zu denken. In bezug auf die Leber hat *Eppinger* ein nicht gerade günstiges Urteil ausgesprochen: „Es ist sicher kein Zufall, daß die Leber, die eine zentrale Stellung im Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel einnimmt und die dauernd Blutkreislauf, Mineral- und Wasserhaushalt kontrolliert, das größte Organ in unserem Organismus ist. Fragen wir uns aber, ob wir Kliniker bei den verschiedenen Leberkrankheiten weitgehende Störungen einer dieser Funktionen sehen, so fällt uns die Beantwortung nicht leicht. Denn wirkliche Ausfallserscheinungen sehen wir nur bei den allerschwersten Zuständen. Während viele

Leberkrankheiten, selbst wenn sie zu anatomisch greifbaren Veränderungen geführt haben, kaum Abweichungen zeigen. Offenbar sind unsere Vorstellungen von den Ausfallserscheinungen, soweit es sich um die Leber handelt, im Verhältnis zu den tatsächlich bestehenden Schäden so unvollkommen, daß sich Feinheiten mit unseren gegenwärtigen Methoden kaum fassen lassen In dem Sinne bereitet es auch dem Kliniker, der eine Darstellung der Leberpathologie beabsichtigt, Schwierigkeiten, eine zweckmäßige Auswahl zu treffen, wieviel er im Rahmen einer physiologischen Einleitung aufnehmen soll. Was hat es, können viele sagen, für einen Zweck, schwierige Probleme zu diskutieren, die sich in der normalen Leber abspielen, wenn sich daraus für die Klinik nicht die geringsten Konsequenzen ableiten lassen. Und doch dürfen wir darauf nicht verzichten; denn aus der Gegenüberstellung von Physiologie und Pathologie ergibt sich erst das wahre Verständnis für krankhafte Vorgänge."

a) Kohlehydratstoffwechsel.

Über den Kohlehydratstoffwechsel der Leber gab *Claude Bernard* Aufschluß, weil er darin das Glykogen fand und dessen zuckerbildende Fähigkeit nachwies. Vom Boden des vierten Ventrikels geht über den Grenzstrang des Sympathikus zum Teil über die Nebenniere oder direkt zur Leber über den Splanchnicus die Erregung, die beim Stich in die Rautengrube Glykogenausschüttung der Leber hervorruft. Hyperglykämie und Glukosurie sind dadurch auslösbar. Nach *Schöndorff* kann die Leber 18,7 Proz. ihres Eigengewichts an Glykogen speichern. Aus Dextrose, Laevulose und Galaktose wird ein colloidal lösliches Polysaccharid (Glykogen) in der Leber aufgebaut. Bei Bedarf des Körpers wird Glykogen mobilisiert und fermentativ in Glukose übergeführt. Der Abtransport geschieht von der Peripherie des Leberläppchens. Die bei Arbeit im Organismus entstehende Milchsäure kann wieder von der Leber zu Glykogen umgeformt werden *(Embden)*. Die Glykogenbildung läßt sich am besten mit der Gallenbildung vergleichen. *Forsgren* stellte fest, daß letztere innerhalb eines Tages nicht gleichmäßig gebildet wird (Ob der Farbstoff in den Stern- oder Parenchymzellen gebildet wird, läßt er unbeantwortet.) Morgens enthalten die Leberzellen sehr wenig Gallenbestandteile, die Bildung beginnt dann an der Peripherie und schreitet zentral fort. Langsam schwindet der Gehalt dann im Zentrum, dagegen bleibt immer etwas in der Peripherie. Nach der Methode von *Best* prüfte er den Glykogengehalt und stellte da gerade ein umgekehrtes Verhalten fest.

b) Fettstoffwechsel.

Die Triglyceride der höheren und niederen Fettsäuren werden ebenfalls in der Leber gespeichert, und zwar bis zu 45 Proz. des

feuchten Organgewichtes. Der normale Gehalt des frischen Organs beträgt 3 Proz. Bei Parenchymschäden (Phosphor, Arsen, Antimon) kann pathologische Fettinfiltration stattfinden, es entsteht die Fettleber. Pankreasdiabetes und Zufuhr von Alkohol rufen ebenfalls Fetteinwanderung hervor. Aus Aminosäuren (Tyrosin, Leucin, Phenylalanin) entstehen Acetonkörper, und aus diesen Fettsäuren mit kurzen Kohlenstoff-Ketten werden höhere aufgebaut, wie umgekehrt das Gegenteil der Fall ist *(Knoop)*. Das für die Galle wichtige Cholin wird in der Leber aus Lecithin gewonnen, welch letzteres dort ebenfalls gespeichert wird. — Ein Teil des reticuloendothelialen Stoffwechselapparates von *Aschoff - Landau,* nämlich die Kupfferschen Sternzellen und Endothelien der Leber, nehmen aus dem Blute das Cholesterin. Es kann frei oder gebunden in den Fetten oder Lipoiden gelöst werden, wobei die Lipoide anisotrope, flüssige Sphärokristalle bilden. In den Zellen können solche Lipoidtropfen entstehen, welche den Kern schädigen In der Leber kann es zur Cirrhose mit Bindegewebs- und Gallengangswucherung kommen. Cholesterin wird in die Galle ausgeschieden. — Einfach brechende (Glycerinester) und doppelbrechende Fette werden normalerweise meist peripher abgelagert. Ist jedoch zu viel in den Leberzellen, wird der Kern an die Wand gedrückt. Das ist die pathologisch bedingte Fettablagerung. Bei fettiger Degeneration kommt es zur zentralen Ablagerung auch von doppelbrechenden Estern, die sich besonders am Kern findet. Einfache periphere Fettinfiltration zeigt nur Steigerung des normalen Vorganges an. — Die Hauptfettmenge gelangt vom Darm aus über die Pfortader zur Leber. Das wenige Neutralfett nimmt seinen Weg über den Chylus. Eine Einwanderung von Fettdepots her (Unterhautfettgewebe, innere Organe, Bauchraum) ist ebenfalls möglich (Morbus Basedowii, Addison).

Nach *Forsgren* zeigt die Fettablagerung weder Periodizität noch einen Zusammenhang mit der Gallen- und Glykogenbildung.

c) Eiweißstoffwechsel.

Nach *Grund* und *Seitz* spart die Leberzelle auch Eiweiß auf. Die Mobilisierung übernimmt das Adrenalin. Sie zerlegt nicht nur stickstoffreie, sondern auch stickstoffhaltige Körper mit Hilfe eines in den Zellen vorhandenen proteolytischen und eines desamidierenden, d. h. Ammoniak abspaltenden Fermentes. Das Ergebnis der Spaltung sind Aminosäuren. Bei der akuten Leberatrophie, wie bei der Phosphorvergiftung, auftretendes Leucin und Tyrosin, muß man als Autolyse in vivo ansehen, zugleich kommt es dabei zur Abspaltung großer Ammoniakmengen mit Steigerung der Säuremengen.

Neben diesen Vorgängen findet die Synthese des Harnstoffs, die Bildung der Gallenstoffe, Umformung des Blutfarbstoffs in Gallen-

farbstoff statt. Ort der Farbstoffbildung sind nach *Minkowsky-Naunyn* die Leberzellen. *Eppinger* und *Aschoff* weisen ihn den Kupfferschen Sternzellen zu. *Fischler* wies nun als erster nach, daß beim Bluterguß der Farbstoff ohne Leberbeteiligung gebildet wird. Für diese anhepatische Bildung sprachen Versuche von *McNee, Lepehne, H. van den Bergh, Eppinger.* Sie erweiterten die Bildungsmöglichkeit auf dem ganzen retikulo-endothelialen Apparat. Die Amerikaner *Mann* und *Magath* zeigten an Hunden, daß ohne das reticulo-endotheliale System, z. B. im Knochenmark, Bilirubin gebildet wird. Die Frage steht noch offen

Außerdem übernimmt die Leber die Synthese der Ätherschwefelsäuren. Die entgiftende Wirkung wurde von *Fischler* beschrieben. Wäre die Leber nicht vor den Einfluß der Pfortader in den großen Kreislauf geschaltet, käme es zur Alkalosis, d. h. zur Vergiftung mit alkalischen Stoffen, wie bei der Eckschen Fistel am Hunde, wo die Pfortader in die Vena cava caudalis eingenäht wird.

Verschiedenen Elementen gegenüber verhält sich die Leber organotrop (Cu, Ag, Pt, Se, Hg), wirkt also auch entgiftend. In bezug auf die Anaphylaxie spielt sie eine Rolle, die *Brugsch* der Entgiftung zuschreibt. Außerdem ist sie die Ursprungsstelle für Abwehrfermente, die ja auch entgiftend wirken.

II. Teil.

Die Lehre der akuten Lebererkrankungen bis zum Weltkriege.

Der Weltkrieg hat auf fast allen Gebieten des menschlichen Lebens so entscheidend eingegriffen, daß man ihn auch sehr gut als einen Wendepunkt in der Betrachtungsweise auf wissenschaftlichen Gebieten ansehen darf. Manche Arbeiten, die durch dringende Kriegsaufgaben in den Hintergrund gerieten, aber auch gerade durch den Krieg erst möglich gewordene Wege der Forschung, wurden nach seiner Beendigung und dem darauffolgenden Drang zu neuen Erkenntnissen stark gefördert. Wenige Jahre lebhaftester Tätigkeit fanden die Beantwortung von schon lange ungelösten Fragen. Unter dem notwendigen Gedankenaustausch der Forscher auf Kongressen und in Schriften entstand teilweise eine fast neue Anschauung über althergebrachte Ansichten und deren Begründungsweise. Greift man nun in der Medizin ein lebenswichtiges Organ aus dem menschlichen Körper heraus und vergleicht die darüber bestehende Lektüre der Vor- und Nachkriegsjahre, dann haben sowohl auf dem anatomischen, pathologischen, physiologischen — als auch auf dem Gebiete, das die in dem Organ sich abspielenden und durch dieses im übrigen Körper hervorgerufenen krankhaften Störungen behandelt, verschiedentlich einschneidende Um- und Neubestimmungen stattgefunden. Die lange Kriegsdauer fand eine den heutigen Begriffen nach fast unvorbereitete deutsche Wirtschaft Über ein Jahrhundert waren derartige staatliche Auseinandersetzungen in kurzer Zeit entschieden worden, oder sie hatten, bei Deutschland mitbestimmt durch die Zerrissenheit des Reiches und dessen Bestehen aus vielen Ländern, wohl jetzt zum erstenmal schlagartig das ganze Volk zur Teilnahme am Kampfe gezwungen. Die Blockade und das Unvermögen, eine einigermaßen normale Ernährungsweise durchzuführen, hätten sich wohl in einem Jahre kaum merklich ausgewirkt, man hätte etwa die Folgen einer Mißernte auf allen Wirtschaftszweigen zu spüren bekommen. Jedoch 4 bis 6 Jahre griffen erst kaum merklich, aber dann um so härter in das Leben des Körpers ein. Die Mängel gruben tiefe Spuren, die von den Forschern nicht unbeobachtet blieben. Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel wurden arg betroffen durch ein „Zu wenig" und durch „Ersatz". Damit reagierte der Organismus auf die bis dahin bekannten Krankheitsbilder in anderer Form, ebenso aber auch

auf verschiedene therapeutische Maßnahmen, besonders auf Stoffe aus der Pharmokologie. Einmal waren die gebräuchlichen Arzneimittel für einen anderen Kräfte- und Ernährungszustand des Menschen berechnet, zum anderen wurden teilweise Ersatzstoffe verabfolgt, die vor dem Weltkrieg wohl allgemein besser vertragen worden wären.

Aus dieser schlichten Betrachtungsweise, die ja so alt ist, wie wir Jahre nach diesem Geschehen zählen, geht schon durch bloße Erwägungen hervor, daß vielfältige Schädigungen am Körper auftreten mußten. Von Wissenschaftlern neutraler Staaten, die angeblich nicht unter den wirtschaftlichen Einflüssen wie Deutschland zu leiden hatten, wird das bestritten. Nun sind doch aber — es ist kein exaktes Beispiel — die *Rubnerschen* Minimalwerte für die menschliche Ernährung in bezug auf Kohlehydrate, Fett und Eiweiß, sicher nicht ohne einigermaßen wissenschaftliche Grundlage der Physiologie zugewiesen worden. Ein Vergleich zu jenen Jahren zeigt, daß *Rubners* Minimalwerte für Jahre — auch noch nach 1918 — nicht erreicht oder allerhöchstens als Maximalwerte angesehen werden konnten. Es erübrigt sich wohl, diesen oft gesponnenen Faden nochmals aufzugreifen. Zudem stehen wir in einem ähnlichen Abschnitt der Geschichte wie damals. Heute allerdings auf einer bestimmt andersartigen Wirtschaftsbasis Es ließe sich aber auch da ohne böse Absicht mancher Vergleich ziehen. Aber vielleicht braucht man das gar nicht, beweist es uns der bestimmt ruhiger und unbeirrbar arbeitende menschliche Organismus von selbst.

Zieht man in diese Betrachtungsweise die Leber hinein, dann kann man — ganz naiv besehen und grob umrissen — auf Grund ihrer Bedeutung im menschlichen Organismus feststellen, daß Leberanatomie, -pathologie, -physiologie und -klinik 1914 zu einem gewissen Abschluß ihrer Entwicklung kamen, daß das Organ schlechthin durch 6 Jahre der Entbehrungen etwas beeinflußt wurde, und die aufgeführten Forschungsgebiete teilweise kleine Änderungen erfuhren. Weniger bekannte Schäden traten in verstärktem Maße auf, weshalb kaum erforschte oder noch unbekannte Krankheitsbilder plötzlich zur ausführlichen Diskussion standen. Dann aber darf man auch nicht vergessen, daß die möglichen und unmöglichen Verhältnisse, die derartige Umwälzungen mit sich bringen, manchem Forscher einen Weg zu gehen erlaubten, der vorher und nachher nicht vorhanden war. *Eppinger* hat z. B. an Soldaten auf diese Weise studieren können, was ihm vorher versagt war. Auf abenteuerlichste Weise ist manches Organ in die Heimat gekommen, dessen einmalige histologische Schnitte den Weg zu den grundlegenden Erkenntnissen erst erschlossen haben.

Die folgenden Darstellungen entstammen der Zeit 1910 bis 1914.

1. „Ikterus catarrhais" in seinen verschiedenen Formen.

a) Ikterus catarrhalis.

Unter den akuten Schädigungen des Leberparenchyms war jene Bezeichnung auch damals ein schwammiger Ausdruck, weil man darunter keine scharf umrissene Einheit verstand. Damit faßte man eine Gruppe von Krankheitsbildern zusammen. Der Ausdruck wurde eingeführt, weil unter ihnen ein Ikterus infolge eines Magendarmkatarrhs infektiöser Herkunft wohl am häufigsten war. So wie *Virchow* den Ausdruck nach seiner Anschauung prägte, die in wenigen Fällen ihre Berechtigung zu haben scheint, wenn auch in etwas abgewandelter Form, ist falsch Das wußte man, weil ganz allgemein das unter jenen Erscheinungen verlaufende Krankheitsbild nichts mit einem ‚Katarrh' der Gallengänge zu tun hat. *Quincke* spricht zwar 1912 noch von einem solchen. Doch wurde schon damals darüber diskutiert. — 1864 wies *Virchow* auf zwei Arbeiten englischer Ärzte hin. *Stokes* (1839) und *Graves* (1864) vertraten zum erstenmal die Ansicht, daß wohl infolge eines Überspringens eines Magendarmkatarrhs auf die Gallenwege eine Gelbsucht entstehen könnte. Dadurch hervorgerufene dicke Galle sollte die Gallenwege verstopfen. Dem Rest des geschwollenen, hyperämischen Gewebes oder einem weißlichen epithelzellig-schleimigen Pfropfen an der Papilla Vateri legte er von da ab die größte Bedeutung für das Entstehen eines Ikterus catarrhalis zu, wobei er die bei der Obduktion für Sonden durchgängigen Ductus choledochi mit der Behauptung abtat, „daß in diesem Falle der cadaveröse Zustand überhaupt keinen bestimmten Maßstab für den vitalen" abgäbe. Etliche Jahre vorher hatte er dem bei Phosphorvergiftungen, Typhus und Pneumonie auftretenden Ikterus eine hämatogene Entstehung zugeschrieben, der er von nun ab fast keine Bedeutung mehr schenkte. Von da ab galt der hepatogene Ursprung infolge feiner, mechanischer Veranlassung. Katarrh der Gallenwege und Gallenstauung infolge des Schleimpfropfes als Abflußhindernis. Die meisten waren anderer Ansicht, *Virchows* Autorität ließ sie schweigen. Für Ikterus bei Pneumonie, Phosphorvergiftung usw. lehnte man diese Entstehung ab. Den anderen Erkrankungen aber schrieb man jene feinmechanische Herkunft zu

Infektiöse Gastroenteritis, grippale Infekte — da letztere oft größere Menschenmassen befallen, sprach man vom epidemischen Auftreten des Ikterus — waren wohl die Hauptursachen, die moderne Forscher damals dem Entstehen des Ikterus catarrhalis zuschrieben. Die andere Gruppe kannte einen „Katarrh der Gallenwege" auch noch beim Verlaufe mancher Infektionskrankheiten, wie Malaria, Cholera,

Typhus, Pneumonie, septisch-pyämischen Erkrankungen; Gifte, wie Phosphor, Äthylalkohol, auch bakteriellen Ursprungs, wie vom Bakt. coli sollten ebenfalls einen Katarrh der feinen Gallenwege einleiten können. Die moderne Richtung sah sich schon damals vertreten durch Leute, die auch heute noch führend auf jenem Gebiete sind, man denke nur an *Umber* und *Eppinger,* unterstützt durch *Aschoff, Pfuhl* und *Rößle.* Liest man in Schriften und größeren Werken von damals, dann spürt man sofort die alte Denkweise heraus, mit der wir uns heute nicht mehr einverstanden erklären — und auf der anderen Seite beginnt man das zu ahnen, was heute teilweise gültig ist. Die Vertreter der älteren Anschauungen, von denen jetzt hauptsächlich die Rede sein wird, wußten wohl um die Unzulänglichkeit der Bezeichnung „Icterus catarrhalis". Deshalb führten sie Bezeichnungen wie: „Ikterus gastroduodenalis", „Ikterus simplex", „Ikterus benignus" ein. Verschiedene andere Arten, heute auch noch zur Gruppe des Ikt. cat. gerechnet, nahmen eine Sonderstellung ein.

Vorausgegangener Magenkartarrh, Druck im Epigastrium, Appetitmangel, belegte Zunge, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Schwindel, Abgeschlagenheit, manchmal Fieber. Obstipation, selten Diarrhoe, wenig Urin von rötlich-brauner Farbe, sedimentierend. Nach einigen Tagen Gelbfärbung der Haut, Juckreiz, Bilirubinurie, helle Stühle Im Blutserum schon einige Tage vorher Bilirubin. Nach etwa zwei Wochen Abklingen der Erscheinungen in der gleichen Reihenfolge. Etwa vier Wochen Krankheitsdauer. Von dieser Form gibt es sehr viele Varianten.

Die Mitbeteiligung der Leber ist nur selten festzustellen. Bradykardie fehlt in leichten Fällen. Mitbeteiligung der Milz in etwa 30 bis 50 Proz. der Fälle. Der Verlauf kann verkürzt sein, sogenannte abortive Form; oder lange währen, etwa 4 bis 5 Monate; oder es überwiegt die Gallenstauung infolge hepatischer Autointoxikation. Diese Form erinnert an Cholelithiasis oder komprimierende Neubildungen; schließlich kann ein Ikt. cat. unter typhösen Erscheinungen beginnen, mit hohem Fieber und starker Leberschwellung fortschreiten und den Charakter des Infektions-Ikterus, d. h. durch Infektion der Gallenwege, annehmen

Nachkrankheiten, wie Verengung der Pap. Vat., Neigung zu Kongrementbildung, eitrige Cholangitis, Hydrops der Gallenblase infolge fortschreitenden Katarrhes der Gallenwege bis zur Gallenblase, Übergang in akute Leberatrophie oder in Lebercirrhose kamen immer wieder vor.

Die anatomischen Befunde waren stark wechselnd wie die Krankheitsbilder. Allgemein fand man Auflockerung der Schleimhaut, Abstoßung von Epithelien, vermehrte Schleimabsonderung mit Eiterzellen, auch zuweilen einen verstopfenden Schleimpfropf an der Pap.

Vat. *(Quincke).* — Der klinische Verlauf wurde meist einfach befunden, was schon aus der Bezeichnung ‚Ikt. simplex' oder ‚Ikt. benignus' hervorgeht. Die Prognose lautete zumeist günstig, obwohl langwierige Formen oder plötzlicher Exitus bekannt waren.

Die Therapie bestand in Darmreinigung, besonders mit Calomel (0,3–0,5 g p. d.), Glauber- und Bittersalz und Rheum — Bei Diarrhoen gab man Adstringentien, Bettruhe, Diät. Kohlehydrate dominierten in der Kost wohl aus dem Grunde, weil Fette und Eiweiße wegen der schlechten Verdauungsmöglichkeit (Gallenstauung und womöglich erschwerter Abfluß des Pankreassaftes) wenig gegeben wurden. — Galletreibenden Mitteln gegenüber war man skeptisch. Jede Anregung der Peristaltik wirkte fördernd, deshalb versuchte man, diese Erfahrung mit Erfolg anzuwenden. Salizylverbindungen, Menthol und Methylenblau gab man, weil man annahm, daß sie beim Übergehen in die Galle Infektionserreger beeinflussen könnten (Urotropin 2–3 g p. d. nach *Chauffard*).

b) Ikterus gravidarum.

Die gleichen Erscheinungen wie beim Ikt. cat. können Schwangere betreffen. Bei ihnen kommen noch die durch die Frucht bedingten eingeengten Verhältnisse im Abdomen hinzu Dieser einfache Ikterus schwindet durch Ausstoßen der Frucht zur rechten Zeit, oder es kommt zur Frühgeburt oder zum intrauterinen Fruchttod infolge des Ikterus.

Brauer dachte dabei an Stoffwechselstörungen während der Gravidität. *Rißmann* nahm embryonale Intoxikation an. Diese Art Ikterus kann unter dem Bilde des Ikt. simplex verlaufen. Da sich der Körper in der Schwangerschaft in steter Umbildung befindet, droht hier leicht der Übergang in akute Leberatrophie.

c) Ikterus bei Infektionskrankheiten.

Die Erreger selbst oder besonders wohl auch deren Toxine wurden damals für eine etwa auftretende Funktionsstörung der Leberzellen oder gar Destruktion *(Otto)* des Leberparenchyms verantwortlich gemacht. Typhus *(Forster* und *Kayser),* Febris recurrens *(Karlinski)* sind die häufigsten auslösenden Momente, seltener die Diphtherie *(Becker).*

Hierher gehört auch die croupöse Pneumonie, wenn sie wohl auch keine kontagiöse Infektionskrankheit ist. Aber den Pneumokokken, welche in die Gallenwege dringen sollten, schrieb man die Fähigkeit zu, ein Krankheitsbild vom Typus des Ikt. cat. auslösen zu können. Ebenso nahm man das von den Eiterkokken an, die bei Septikämie oder puerperaler Sepsis in die feinen Gallenwege gelangen und Leberdegeneration oder Cholangitis hervorrufen sollten.

Eine ähnliche Wirkung auf das Leberparenchym wie durch die Toxine, die im Verlaufe der Infektionskrankheiten entstehen, wird beim sogenannten Ikterus toxicus durch toxische Stoffe erzielt, die über den Magendarmkanal, auf dem Luft-blutwege, auf dem Blutwege an die Leber herankommen. Verschiedenen dieser Stoffe wies man hämolytische Wirkung und Leberdegeneration nach. Einwandfrei bekannt war die Wirkung folgender Stoffe: Pilzgifte (Helvellasäure, Phallin), Arsenwasserstoff, Glyzerin, Toluylendiamin, Pyrogallol, Hydrazin, Anilin, Nitrobenzol und -glyzerin, Dinitrite, Chinin. Äther, Chloroform und Chloralhydrat zu therapeutischen Zwecken verwandt, können den gleichen Schaden anrichten. Desgleichen waren Narkoseschäden durch Chloroform bekannt. — Extractum filicis maris, besonders zusammen mit Öl gegeben, sollte ebenfalls Hämolyse und Schädigung der Leberzellen hervorrufen.

Phosphor rief Reizung der Leberzellen, Vergrößerung derselben und Katarrhe der feinen Gallenwege hervor. Unbekannt war die Herkunft des Ikterus bei Bleikolik und Schlangenbiß. Neben hämolytischer Wirkung wurde dabei auch solche auf die Leberzellen angenommen.

d) Ikterus epidemicus.

Epidemisch auftretender Ikterus ist schon lange bekannt, und *Hennig* konnte in einer Arbeit 86 größere und kleinere Epidemien aus der Literatur anführen. Meist tritt er örtlich sehr begrenzt auf, befällt Familien, Pflege- und Laborpersonal, Kasernen, Pensionate, studentische Verbindungen u. dgl., ohne ausgedehntere Kreise einzubeziehen. Nur selten werden größere Truppenteile oder Landstriche befallen. In den Küstengegenden, dann in den skandinavischen Ländern, ist er besonders bekannt, und seine Jahreszeit sind Herbst und Winter. Die Dauer beläuft sich zumeist nur über diese wenigen Monate, selten erstreckt sie sich über ein Jahr.

Diese, dem katarrhalischen Ikterus ähnelnde Krankheit, ergreift hauptsächlich jüngere Jahrgänge.

Der zumeist gutartige Verlauf äußert sich vornehmlich als Magendarmkatarrh mit Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen schleimiger Massen, Durchfällen, Darmschmerzen, die an Typhus oder Appendizitis erinnern. Bestehendes Fieber verschwindet meist nach einigen Tagen, dafür stellt sich Gelbsucht ein. Dann gleicht der Verlauf völlig dem des Ikt. cat., bis auf die Leberschwellung, hervorgerufen durch Entzündung der kleinen Gallengänge. Veranlassende Momente sind feucht-kalte Witterung, diätetische Schädlichkeiten, schlechte Nahrungsmittel, verdorbenes Trinkwasser, Flußwasser, überhaupt stinkendes, stehendes Wasser, feuchter, verunreinigter Boden. Klimatische und diätetische Einflüsse bereiten den Körper wohl vor, so daß die Krankheit bei der geringsten Infektion zum Ausbruch kommt.

Als Erreger nahm man Bakterien an, die ihren Weg über den Verdauungskanal nehmen sollten. An den Blutweg wurde auch schon gedacht.

Die Behandlung erfolgte wie beim Ikt. cat., bei schwereren Fällen so wie beim Ikt. gravis.

e) Ikterus infectiosus.

Darunter versteht man kein einheitliches Krankheitsbild, sondern diese Bezeichnung ist ein Sammelname, und zwar hat man darunter alle die — im Gegensatz zum Ikt. cat. — ungünstigen, unter wesentlich schwereren Krankheitserscheinungen verlaufenden Fälle zusammengefaßt. Ikterus gravis sagte man deshalb, um von vornherein die Schwere der Erkrankung anzudeuten.

Die akute Leberatrophie, Hepatitis, Veränderungen des Leberparenchyms durch Bakterien oder deren Gifte gehören hierher. Alles, was man nicht erklären konnte, was nicht zum Ikt. simplex paßte, wurde zum Ikt. gravis gezählt. Deshalb ist der Ikt. infectiosus nur eine Untergruppe des Ikt. gravis.

Selbst für den Ikt. infectiosus gibt es kein einheitliches Krankheitsbild. Man zählte dazu die Fälle, die unter Infektion der Gallenwege und Ikterus, andererseits solche, bei denen von ebensolchen Erregern die Gallengänge infiziert waren, die aber einen Ikterus sine ictero (diese Bezeichnung stammt aus einer späteren Zeit von *Eppinger*) verkörperten. Mannigfaltige Krankheitsbilder mit zum Teil kleinsten Varianten ordnete man unter einem Ausdruck, es mußte immer noch die Eigenart des Falles beschrieben werden. Damals hörte die nähere Beschreibung oft auch bald auf, weil man in bezug auf die Kenntnis der Erreger vor allem aber der Veränderungen des Parenchyms noch recht in den Anfängen steckte. Besonders deutlich wird einem das beim Betrachten des von *Weil* 1886 zuerst beschriebenen Krankheitsbildes durch verschiedene Jahrzehnte hindurch. Der Weilsche Ikterus gehört zum Ikt. infectiosus, er wird auch Ikt. infectiosus Weil genannt. Es herrschte selbst keine Einheit beim Ikt. Weil, da man sich über die Entstehung nicht klar war.

Er beginnt plötzlich mit hohen Temperaturen und Schüttelfrost, Schwindel, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Delirien. Damit ähnelt er dem Krankheitsbild des Typhus, da belegte Zunge, Milzvergrößerung und Diarrhoen noch das Symptombild vervollständigen. Leichte Albuminurie. Nach 4 bis 8 Tagen lytischer Fieberabfall. Es kann nach einigen Tagen rezidivieren. Nicht immer zeigen sich folgende Symptome: Wadenmuskelschmerz, Erytheme der Rumpfhaut, geringe Pulsfrequenz, hämorrhagische Diathese, Parese der Stimmbänder, Neuritis, Iridocyklitis. 3 bis 4 Wochen Dauer.

Anatomisch fand man Schwellung von Leber und Milz, getrübte Leberzellen mit Kernvermehrung, vergrößerte Nieren, Verfettung des Herzmuskels, Petechien der Hirnhäute.

Der Morbus Weil tritt meist sporadisch auf. Fleischer, Gerber, Kanalarbeiter werden bevorzugt befallen, verunreinigtes Fluß-, Kanal- oder Seewasser ist häufig die Ursache dazu (*Fr. Müller,* Die Schlammfieberepidemie in Schlesien 1891). *Pfuhl* teilte schon vor *Weil* dergleichen Epidemien mit. Über das Wesen der Krankheit war man sich schon gar nicht klar. Die Franzosen *(Mathieu)* sprachen vom Typhus hepatique. *Griesinger* beobachtete in Kairo ein Bild, das *Kartulis* in Alexandrien beobachtet und „biliöses Typhoid" bezeichnet hatte. Es ist interessant, dieses Rätselraten von damals zu verfolgen, wenn man die späteren Ergebnisse kennt.

Man suchte Mikroorganismen im Harn und in Organen bei der Obduktion. Der Bazillus proteus flavescens wurde von *Jäger* (Ulm), verdächtigt. Er fand ihn bei einer Geflügelseuche in den Organen der Tiere und im Donauwasser. *Banti* fand ebenfalls einen Proteus, von ihm zum Unterschied von dem Jägerschen „icterogenes capsulatus" genannt. — Paratyphusbazillen zog man in Betracht. *Scheel* fand eine Art, welche hämatogene Infektion der Gallenwege und intraacinöse multiple nekrotische Herde setzt.

Es wurde noch viel hinzugerechnet, was die Anschauung verwirrte — und auch nicht anerkannt wurde.

Die Behandlung erfolgte nach zwei Gesichtspunkten: Der Ikterus wurde nach den Gesichtspunkten des Ikt. cat. behandelt, die Infektionskrankheit nach den Grundsätzen der Typhusbehandlung, bestehend in Isolation, Desinfektion, Wasserzufuhr durch Klysma.

f) Ikterus syphiliticus.

Durch die Lues kann die Leber auf zwei Arten geschädigt werden. Bei der einen Erkrankung tritt die Gelbsucht im Frühstadium auf, weshalb man sie auch Ikt. syphiliticus praecox benannte. Nach den damaligen Anschauungen erfolgte auch hier eine Schädigung der Gallenwege derart, wie es beim Ikt. cat. zu sein pflegte. Somit gehört die Erkrankung in die große Gruppe des Ikt. catarrhalis, die wohl die meisten akuten Leberzellschädigungen umfaßt.

Zu unterscheiden von diesem Krankheitsbild ist ein anderes, in die große Gruppe der chronischen, zirrhoitschen Parenchymerkrankungen gehörendes: Die Syphilis der Leber. Diese ist eine Erscheinung der tertiären Lues. Zu einem Zeitpunkt, da die lebenswichtigen Organe des Körpers von Gummata durchsetzt werden, erfährt auch die Leber derartige Veränderungen. Ihre Betrachtungen gehören nicht hierher.

Wenn die Lues II Haut und Schleimhäute zeichnet, kann plötzlich Verschlimmerung der Krankheit eintreten. Die Stühle werden farblos, das Fieber steigt, die Hauteffloreszenzen treten stärker hervor und es stellt sich Gelbsucht ein, welche etwa 4 Wochen währen soll. Unter der antiluischen Behandlung schwindet auch sie. Daraus schloß man, daß der Leberschaden mit der Syphilis direkt im Zusammenhang steht.

Übergang in akute Leberatrophie war bekannt (*Lasch,* Ikterus syphiliticus praecox).

Pathogenetisch glaubte man an einen Stauungsikterus. Viele Erklärungen wurden dafür gefunden.

Rampolds Theorie einer Quecksilberwirkung wurde abgelehnt, da der Ikterus meist vor der spezifischen Behandlung auftrat. Große Beachtung schenkte man der Ansicht des Franzosen *Lanceraux,* die jener 1866 in einer umfangreichen Arbeit über die Syphilis niederlegte, und welcher Schwellung der Drüsen an der Porta hepatis und Druck derselben auf den Gallengang behauptete. *Engel-Reimers* stützten die Annahme durch einen anatomischen Befund.

Atypisches Auftreten des Ikterus vor oder nach den Erscheinungen der Lues II kannte man ebenfalls. Allgemein war das Auftreten dieser Komplikation recht selten. In der damaligen Literatur wurde von der Leberschädigung durch die Syphilis diejenige der akuten Leberatrophie durch die Lues gesondert behandelt, wenn auch fließende Übergänge zugegeben wurden. Man betrachtete den Ikterus catarrhalis noch zu wenig vom Gesichtspunkte der akuten Leberparenchymschädigung.

2. Cholangitis.

Hämatogen oder vom Darm her besteht die Möglichkeit der Einschwemmung von Keimen in die Gallenwege. Nehmen sie den Blutweg, dann treten sie aus den Blutgefäßen innerhalb der Leber aus und dringen in die Gallenwege ein, um somit an allen Stellen — mit dem Fluß der Galle absteigend — bis zur Gallenblase Infektionen zu setzen. Umgekehrt können vom Darm her durch die Pap. Vat. dem Gallenstrom entgegen, aufsteigend die Erreger in Gallengängen, -blase und in den feinen Wegen der Leber alle möglichen infektiösen Krankheitserscheinungen hervorrufen. Dabei wird nun nicht, wie man damals sagte, nur ein einfacher Katarrh der Gallenwege erzeugt, wie das bei den bisher beschriebenen Krankheitsbildern zumeist der Fall war, vom Ikt. cat. angefangen, hier war neben einer anfangs bestehenden Schleimabsonderung und Epithelabstoßung die eitrige Entzündung der Gallenwege mit kleinzelliger Infiltration des Bindegewebes der Gallengangswand und ihrer Umgebung zu sehen. Begünstigend für eine auf- oder absteigende Infektion wirkt der

manchmal gleichzeitig bestehende behinderte Gallenfluß, so daß sogar Erweiterung der Gallengangswand (wie bei Bronchiektasie) möglich ist. Die Erreger setzen ihre Entzündung auch in den feinsten Gallengängen, so daß sich hirsekorngroße Eiteransammlungen in der Peripherie der Leberläppchen bilden können. Damit tritt Schädigung aller Teile des Lebergewebes ein. Dieses zerfällt, und es entstehen kleine Abszesse, die konfluieren können. Bindegewebige Induration und Degeneration des Parenchyms sind die nächsten Folgen. Allgemein betrachtet ist jenes Krankheitsbild selten. Es bleibt häufig unter den übrigen Krankheitserscheinungen verborgen. Erst bei der Obduktion wird die Mitbeteiligung der Leber festgestellt.

Hervorgerufen werden derartige Cholangitiden durch Bacillus coli, Staphylokokken und Streptokokken. Selbst Eingeweidewürmer sollten nur durch das Einschleppen jener Mikroben infizierend wirken. An richtigen Infektionskrankheiten sind Typhus, Ruhr und Cholera zu nennen. Früher spielte die Pneumonie in der Hinsicht eine große Rolle. *Hölscher* fand bei 2000 Obduktionen von Typhusleichen 5mal eitrige Cholangitis. Bekannt war auch damals, daß dieser Bazillus sich in der Gallenblase aufhalten konnte, ohne Entzündungen hervorzurufen. Das Gleiche gilt vom Kommabazillus der Cholera. *Brückner* fand Dysenteriebazillen vom Typus Gamma in der Leber. *Klemperer* fand in den Gallenwegen den Pneumokokkus mit Staphylo- und Streptokokken. Die Häufigkeit der Entzündung hängt von der Peristaltik und Durchgängigkeit der Gallenwege ab. Der Sekretstrom schwemmt die Erreger fort, während die Stagnation ebenso fördernd wirkt wie ein durch andere Erkrankungen geschwächter Organismus. Der Ikterus als Symptom tritt hier völlig in den Hintergrund. Speziell für die Cholongitis gibt es sehr wenige, da meist die ursprüngliche Krankheit überwiegt. Sie kann und wird deshalb häufig übersehen werden, wenn man nicht an sie als an eine Komplikation dieser Krankheit denkt und entsprechende Kontrollen vornimmt.

Wichtig sind die Kontrolle des Fiebers, Leber- und Milzvergrößerung. Das Fieber steigt dann täglich mehrfach an, um wieder abzufallen, abends hoch, morgens subnormal, vollkommen intermittierend. Man sprach deshalb vom Febris intermittens hepatica oder vom Febris bilioseptica. Die Zacken erinnern somit sehr an diejenigen der Malaria.

Die Cholangitis setzt Komplikationen, von denen damals schon Pylephlebitis, Septikämie, Endokarditis, Meningitis und Peritonitis bekannt waren.

In Fällen von Cholangitis ohne Ikterus war die Diagnose nicht leicht. Differentialdiagnostisch ist sie schwer gegen den Leberabszeß abzugrenzen.

Therapeutisch ergriff man die gleichen Maßnahmen wie beim Ikt. cat., legte hier jedoch besonderen Wert auf die Desinfektion der Gallenwege und auf Cholagoga, um ein Stagnieren infizierter Galle zu verhüten. (Salizylsaures Natron, Salipurin, Aspirin 4mal 1,0 p. d., Menthol, 01. therebintinae, Benzonaphthol, Kalomel besonders bei Askarideninfektion.) Schließlich wurde Eröffnung und Drainage *(Kehr),* sowie Anlegen einer hepatischen Gallenfistel durch Inzision mit dem Thermokauter angeraten, besonders durch *Cahen.*

3. Akute parenchymatöse Hepatitis.

Beim Ikt. infectiosus und bei der Cholangitis können weitgehende Veränderungen des Leberparenchyms stattfinden. Das wurde gezeigt. Der Ausgang aller bisher geschilderten Schädigungen der Leber konnte schlimmstenfalls die akute Leberatrophie sein. Aber es gab doch auf dem Wege bis dahin eine Zwischenstufe, die sich etwas von der akuten Atrophie unterschied. Da derartige Leberpräparate öfter erschienen, nannte man das dazugehörige Krankheitsbild akute parenchymatöse Hepatitis. Wie der Name sagt, spielt sich der Vorgang im Parenchym ab. Dieses zeigt dabei Trübung und Schwellung. Die Veränderungen werden hauptsächlich durch Infektionskrankheiten hervorgerufen. Makroskopisch sieht die Leber aus, als ob sie gekocht wäre. Bei mikroskopischer Betrachtung sieht man sehr feinkörnige, daher getrübte Leberzellen. Stärker lichtbrechende Körnchen darin bestehen aus Eiweiß und Lipoiden. Diese Trübung sollte zum Teil erst post mortal durch höheren als normalen Gerinnungsvorgang zustande kommen. Die Leberzellen können gequollen und dadurch blutärmer sein. Die pathogenen Keime sitzen bei Sepsis, Typhus und Malaria in den Leberkapillaren. Das Kennzeichen dieser degenerativen, entzündlichen Vorgänge ist Trübung des Protoplasmas, Aufquellung und Verfettung. Besonders die Sternzellen werden sofort davon befallen und zeigen am ehesten den Ausgang in Verfettung. Weiter kann es zur Nekrose der Zellen kommen oder zur interlobulären Leukozyteninfiltration, die, nach dem Zentrum hin, an Intensität abnehmend, in die Acini eindringen und im periportalen Gewebe und der Peripherie der Acini Knötchen bilden. — Bei Streptokokkeninfektion (Erysipel) findet sich das hauptsächlich (Knötchenbildung und fettige Degeneration). Desgleichen bei Diphtherie, Variola und Pneumokokkeninfektion. Beim Scharlach *(Hildebrandt)* kommt noch Erweiterung der Lymphräume zwischen den Leberzellen und Blutkapillaren, das akute interstitielle Ödem, hinzu.

Auch bei Eklampsie fand *Schmorl* intraacinöse Nekrosen.

Über Typhus, Pocken, Endo- und Pericarditis als Ausgänge berichtete *Huebschmann* in seinem Kolleg ausführlich.

Die Pankreasnekrose verdient besondere Beachtung, da sie Degeneration und Schwund der Leberzellen verursacht. Phosphor, Chloroform, Chloral, Alkohol, Pilzgifte sind Lebergifte. Trübe Schwellung, fettige Degeneration oder Übergang in akute Leberatrophie und damit fast immer baldiger Exitus, sind die Folge.

In den südlichen Ländern tritt häufig Hepatitis auf, besonders durch Malaria und Dysenterie hervorgerufen. Gerade Europäer neigen dazu. Die neuen Lebensbedingungen wurden beschuldigt. Infolge der hohen Außentemperaturen benötigt der Körper wenig Kalorien. Der Europäer schränkte sich nahrungsmäßig zu wenig ein und trank zu viel Alkohol. Die Leber ist da dauernd blutreich und weist erweichte Herde auf, die schließlich atrophieren. Besonders ausschlaggebend mag dann wohl die fremde Bakterienflora sein, welche für den Fremdling höher virulent ist.

Die Symptome konnten auch hier nicht klar angegeben werden. Sofern andere Krankheiten außerdem vorlagen, ließ sich nur auf Leberschaden schließen durch Untersuchungen von Blut und Urin. Ikterus tritt nicht in allen Fällen auf. Nur ist hier meist die Leber im fortgeschrittenen Stadium druckempfindlich. Sonst sind vorhanden: Erbrechen, Diarrhoe, Fieber, Veränderungen in der Lebergegend. — Bei den tropischen Bildern sind die Erscheinungen durchweg heftiger. Neigung zu Rezidiven und Bildung von Leberabszessen kamen dort noch hinzu.

In unseren Breiten war die Prognose günstig, in warmen Ländern dagegen nicht. Häufige Wiederholung führt auch bei uns zu Hypertrophie, chronischen Erscheinungen und zur Cirrhose.

Die Behandlung sah vor allem strengste Diät vor, bei Infektionskrankheiten Desinfektion des Darmes. Bettruhe. Die tropischen Fälle wurden nach *Pilgrim* in den ersten drei Nächten mit je 1,2 Chloral versehen, dann nach 20 Minuten 1,8 Ipecacuanha gegeben in Keratinkapseln. Man geht auf 1,2 g herunter, bis die Leukozytenzahl 10000 erreicht hat. Bei Malaria wurde sowieso Chinin gegeben, was auch die Leberschwellung günstig beeinflussen sollte.

4. Akute Leberatrophie.

1842 wurde von *Rokitansky* dieses Krankheitsbild der Leber mit seinen anatomischen Merkmalen beschrieben. Allgemein betrachtet war es bis zum Weltkriege ein recht seltenes Leberleiden, befiel vor allen Dingen Frauen häufiger als Männer. Ursprünglich besteht eine der katarrhalischen Erkrankungen der Leber, und über die akute parenchymatöse Hepatitis entwickelt sich die akute Leberatrophie. Somit sind alle bisher behandelten schädlichen Ursachen für das

Leberparenchym auch für diese Erkrankung zutreffend. Alle Infektionen, wie: Typhus *(Dörfler),* Sepsis, Magendiphtherie, Tbc., alle eitrigen Entzündungen in der Bauchhöhle. — Vor allen Dingen aber sind durch *Engel-Reimers* und viele andere, z. B. von *Graef* und *Braunschweig* die Leberschäden bei Lues II aufgezeigt worden.

Von Giften sind besonders der Phosphor zu nennen, von *Hedderich* z. B. behandelt, ja, man wird dieses Krankheitsbild nicht vergessen, wenn man mit Hans *Carossa*[1]) einen Ausflug in die Münchener Hörsäle um die Zeit vor dem Weltkriege macht.

Wurst-, Pilz- und Alkoholvergiftung und Chloroformnarkose (*Bandler,* aber nicht vielleicht schon durch Alkohol geschädigte Leber, da B. einen Potator zitiert?) sind die meisten auslösenden Momente.

Begibt man sich heute auf einen Streifzug durch die Lektüre, die über die Leberkrankheiten besteht, dann zeigt sich einem ein recht unerfreuliches Ergebnis. Von Anfang an herrscht Uneinigkeit und Unzufriedenheit über die Wahl der Ausdrücke, mit denen man die einzelnen Leberveränderungen bedachte. Nach der Kritik zu urteilen, die darüber geübt wurde, muß man aber auch überall so ungeschickt wie nur möglich vorgegangen sein. Damals schon ging man nicht stillschweigend darüber hinweg. Heute nun findet man in manchem Lehr- und Handbuch eine ganz andere Benennung — die alte wird verächtlich abgetan — und doch scheint auch das Neueste nicht endgültig zu sein; denn die ganz großen Fachmänner, wie: *Umber, Eppinger, Lepehne, Brugsch* halten — allerdings mit Vorbehalt und Wissen um die Unzulänglichkeit — am Alten fest, so auch die spezielle Pathologie von *Kaufmann,* heute wohl auf diesem Gebiete das bedeutendste Werk.

Anatomisch unterschied man auch damals schon die fettige Infiltration, die Trübung und Schwellung der Leberzellen und makroskopisch die rote bis rhabarbergelbe Färbung. Der Zerfall wurde auch von der Peripherie beginnend angegeben. Die rote Substanz, die neben der gelben vorkommen kann, überwiegt zum Teil. Sie stellt ein vorgeschrittenes Zerfallstadium dar. Das Zentrum der Läppchen ist meist noch gelb, während roter, körniger Zerfall von der Peripherie her kommt. Die Umwandlung der Leberzellen konnte feinkörnig durch Nekrose oder durch Verfettung stattfinden. Den entstehenden Ikterus stellte man sich dann durch Zerfall der Gallenkapillaren und Unvermögen der Gallenableitung vor.

Die Regeneration setzt in den gelben Veränderungen am ehesten ein, weil hier anscheinend noch viel Parenchym übriggeblieben ist. Die schlaffe, rote Leberveränderung dagegen stellt das unwiderrufliche Ende dar. — Überall besonders abgehandelt ist das Bild der

[1]) Carossa, „Das Jahr der schönen Täuschungen".

Phosphorvergiftung. So soll da in der gesunden Leber durch Phosphor das Glykogen zum Abbau gebracht werden. In die entleerten Acini wandert Körperfett ein, welches nach einiger Zeit wieder verschwindet. Darauf Zellzerfall und Atrophie. Aber Neubildung kann einsetzen, die jedoch zur Wucherung des Bindegewebes ausartet.

Bei einer durch Inanition geschwächten Leber tritt dabei statt Fettablagerung, die Bildung lipoider Substanzen in Gestalt myelinartiger Schollen ein, was auch bei der Autolyse der Leber der Fall ist. Und das Zeichen der schweren Atrophie, ebenfalls Ikterus gravis genannt, äußert sich ja in der Autolyse des Organes mit Leucin- und Tyrosinurie. Daß aber Heilung eintreten kann, beweisen einzelne Fälle *(Albu)*. Dabei tritt schon zu Anfang der Atrophie Neubildung in Gestalt von mehrkernigen Riesenzellen, es tritt Hyperplasie ein. Allerdings zeigt die Leber dann keine Ähnlichkeit mit ihrem normalen Zellbau. Symptomatisch haben wir es auch hier nicht mit einem spezifischen Krankheitsbild zu tun. Es gilt hier das für Ikt. cat. und diffuse parenchymatöse Hepatitis Gesagte. Diese Formen liegen ja zuerst auch vor. Ausgeprägt sind die zerebralen Symptome (Unruhe, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Sopor, Delirien, Tobsuchtsanfälle, Krämpfe, weite, schlecht reagierende Pupillen, großer Durst, Ischurie, Obstipation, Schweiße, schnarchendes Atmen), die dann auftreten, wenn perkutorisch meist ein verkleinertes Organ feststellbar ist. Zerebrales Erbrechen, besonders blutiges, Hautekchymosen stellen sich ein. Das Fieber ist uncharakteristisch. Manchmal subnormale, dann wieder ungewöhnlich hohe Temperaturen. Bradykardie kann auftreten, um gegen das Ende hin frequenter und schwächer zu werden. — Im Urin zeigen sich Bilirubin, Eiweiß, Zylinder, Leucin und Tyrosin (zuerst von *Frerichs* nachgewiesen), Milchsäure, Peptone, Albumosen. Die Stickstoffausscheidung leidet durch den Zerfall des Parenchyms. Der Harnstoff kann völlig fehlen. Erhöhung von Purinsubstanzen wird erklärt durch stärkeren Kernzerfall. Die Gallensäurebildung leidet durch Parenchymzerfall, erkenntlich am geringeren Auftreten im Urin.

Das Blutbild neigt zur Stechapfelform (von *Jez*). Die Anzahl schwankt auch von Fall zu Fall. Durch Auftreten von Aminosäuren schwindet die alkalische Blutreaktion und wird leicht sauer *(Janovicz* und *E. P. Pick)*.

Die Dauer kann sich von Tagen zu Wochen und Monaten hinziehen. Meist ist sie kurz. Die Prognose — besonders der akuten Fälle — ist meistens infaust. Heilung *(Marchand)* ist fast stets nur vorübergehend, also keine Heilung, sondern nur Verzögerung. Bei Schwangeren ist sie besonders wegen des Schocks durch die Frühgeburt und Blutungen so ernst.

Überhaupt wurde die akute Leberatrophie von allen anderen Leberkrankheiten durch das besondere Zerfallsbild und die in den mei-

sten Fällen bestehende Kürze der Krankheit unterschieden. Man verglich den Untergang der Leberzellen mit der Autolyse, dachte an fermentative Vorgänge (man sah ein in der Leber vorhandenes Ferment, dann das aus dem Pankreas stammende, und schließlich solche, die durch die Bakterien erzeugt würden), so wie das vom Pankreas bekannt ist bei der Pankreasnekrose. Neben der Entzündung des Organs finden sich diese nekrobiotischen Vorgänge im Parenchym. Die Nebenbefunde in anderen Organen wurden durch die gleichzeitige Wirkung derselben Giftstoffe angenommen. Da somit nicht nur eine Noxe zu gleicher Zeit am Parenchym angreift, erklärte man damit den verschiedenartigen Verlauf dieses Leberleidens. Wenn man soweit war und eine akute Leberatrophie festgestellt hatte, dann mußte man noch unterscheiden, ob nicht eine Phosphorvergiftung vorlag. Dazu diente folgendes: Der akuten Leberatrophie ging meist Ikt. cat. oder dgl. voraus, es bestand älterer, intensiver Ikterus bei empfindlicher, verkleinerter Leber, während die Phosphorvergiftung mit gastrischen Beschwerden einsetzte und dann frischer, dunkler Ikterus auftrat, die Leber am dritten Tage empfindlich wurde und anschwellen sollte. Bei der akuten Leberatrophie sollten die Zerebralsymptome plötzlich auftreten, bei der Phorphorvergiftung sich langsam einschleichen. — Bei der akuten Leberatrophie zeigte der Urin Leucin, Tyrosin und Oxy-Mandelsäure, bei der Phosphorvergiftung Fleischmilchsäure. Beiden gemeinsam wurden Albumosen, Fleischmilchsäure und Tyrosin zugesprochen. Der Verlauf wurde bei akuter Leberatrophie für einige Wochen mit spärlichen Blutungen angesehen, während er bei der Phosphorvergiftung keine Woche dauern und unter größeren Blutungen einhergehen sollte. Die Behandlung sah bei akuter Leberatrophie zuerst die gleiche wie beim Ikterus catarrhalis vor. Die zerebralen Störungen, die etwas später auftraten, sollten mit Bromnatrium, Cocain, Morphium und das Koma mit Kampfer und Koffein beeinflußt werden. Flüssigkeit zur besseren Durchspülung des Organismus zusammen mit Alkalien erschienen angezeigt. Manchmal auch Aderlaß bei genügender Blutmenge. Bei Phosphorvergiftung gab man altes Terpentinöl neben Abführmitteln.

5. Akute interstitielle Hepatitis.

Mit „interstitieller Hepatitis" allein meint man immer die Cirrhosen, die ja chronische Leberleiden darstellen. Nun wurden aber auch damals interstitielle Wucherungen in der Leber beobachtet und beschrieben, die zur Leberzellatrophie führten, die aber dem Verlaufe nach akut waren und sich etwa aus der parenchymatösen Form entwickelten. Man glaubte jedoch schon damals, daß die meisten dieser Fälle wohl echte Cirrhosen mit frischer Bindegewebswucherung und Kernvermehrung und Zellinfiltration oder mit parenchymatöser Veränderung und Ausgang in akute Leberatrophie darstellten.

Die Interstitien der Läppchen wurden bei dieser Bindegewebsvermehrung bevorzugt, wobei ein Eindringen in diese möglich war. Daraus entwickelte man die akute interstitielle Hepatitis. Als veranlassende Noxen galten die gleichen wie bei der parenchymatösen Hepatitis. Auch die Symptome waren dieselben, nur zog sich das Krankheitsbild etwas mehr in die Länge. Somit hätte man hier eine akute parenchymatöse Hepatitis mit etwas langsam verlaufender interstitieller vor sich.

6. Der Leberabszeß.

Es ist wohl das Krankheitsbild der Leber, über welches am meisten geschrieben wurde, und das am besten zu erforschen war. Die Abszeßbildung kannte man, man war sich über den Vorgang der Parenchymschädigung klar. Somit erforderte das „Woher" seine Lösung. Und da nahm einen ganz breiten Raum in der Literatur der bei Europäern in tropischen oder subtropischen Ländern auftretende Leberabszeß ein. — Wie beim Ikterus infectiosus, so wurde auch hier ein durch unzweckmäßige, europäischen Verhältnissen angepaßte Ernährungsweise und Alkoholgenuß als schädigende Noxe angenommen, so daß Erreger aller Art leicht eine derartig vorbereitete Leber treffen konnten. Von allen möglichen Infektionsherden, die sich etwa im Körper befanden, konnte Abwanderung der Erreger auf dem Blut- oder Magendarmweg stattfinden und so sekundär einen Leberabszeß setzen. Primär war es möglich durch Trauma oder Penetration von benachbarten Organen her.

Pel, Ranzi, MacLean berichten über Ätiologie und Diagnose bei Leberabszessen. *Mosler* über traumatischen Doppelabszeß der Leber, *Heymann* über pylephlebtische Leberabszesse, *Hochheimer* über cholangitische sowie auch *Schelble* über Leberabszeß und diffuse Cholangitis, *Reinhold* bringt Fälle von Leberabszeß nach veralteter, völlig latent verlaufender Perityphlitis, *Rößle* über solche bei chronischer Appendicitis, *Venema* und *Grünberg* kannten einen derartigen mit Typhusbazillen. Weitaus die meiste Lektüre besteht über Abszesse bei Dysenterie. *Quincke* und *Roos* berichten allgemein über Amöbenenteritis. — Ebenfalls *Hoppe-Seyler* über Dysenterie und Amöbenenteritis. — In heiße Gegenden führen interessante Berichte von *Kruse* und *Pasquale* bei einer „Expedition nach Ägypten". *Pel* beschreibt tardive Leberabszesse nach tropischer Dysenterie, *Martin* bringt einen Fall bei Typhus und Amöbendysenterie. *Legrand* und *Axisa* fanden Anaeroben im Eiter dysenterischer Leber- und Gehirnabszesse. *Chiari* weiß über Aktinomykosis hepatis zu berichten.

Das ist nur ein Bruchteil jener fast durchweg hochinteressanten Lektüre, obwohl sie nur aus Zeitungsberichten besteht. Um so mehr muß sie gerade jetzt besondere Beachtung finden, da größere Grup-

pen deutscher Menschen, vor allen Dingen Truppenteile, wieder nach jahrelanger Pause in heiße Gegenden gehen.

Die drei Blutgefäßsysteme (Art. hepatica, Pfortader, Vena hepatica) sind die häufigsten Eintrittspforten von Infektionen, die zum Abszeß führen. — Und da wieder besonders die Pfortader. Hierbei stehen dann die Symptome der Lebererkrankung im Vordergrund, während durch die Leberarterie Keime von einer allgemeinen Pyämie in die Leber verschleppt werden (Endokarditis ulcerosa, Lungengangrän usw.).

Unter den Krankheitskeimen kamen neben Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken vor allem Typhus-, Coli- und die den Coli verwandten Dysenteriebazillen hinzu, deren vier Arten *(Kruse, Shiga, Flexner, Strong)* man in Leberabszessen — zumeist in Gesellschaft der anderen Kokken — fand, und schließlich Amöben von der Amöbenruhr. Die Übertragung der letztgenannten wurde durch Trinkwasser angenommen, da bei guten Brunnenverhältnissen die Ruhr sofort schwand.

Eitrige Einschmelzungen des Lebergewebes um die Vena centralis herum sah man durch Verschleppung infektiöser Thrombusstückchen, die aus der unteren Körperhälfte in die Vena cava verschleppt und von da rückläufig in die Vena hepatica bewegt infolge Stauung bei Herzschwäche oder forcierter Exspiration, hervorgerufen, sog. rückläufige Metastasen. — Ähnlich verhält es sich bei der Metastasierung durch die Gallenwege. Ulceration von Gallensteinen auf das Lebergewebe oder durch Übergreifen einer Cholangitis.

Allgemein gesehen bot sich makroskopisch eine vergrößerte Leber mit hervorragenden, weichen, gelben Geschwüren, das hyperämische Gewebe war trübe. Mikroskopisch zeigte sich Bakterienanhäufung in den erweiterten Blutkapillaren und Leukozytenansammlung im interlobulären Gewebe, um die Vena centralis und in den Räumen zwischen den Leberzellbalken.

Schlechte Kernfärbung, trübes Protoplasma zeigen die Koagutionsnekrose an, von denen nur schollige Massen und Fettkörnchen übrigbleiben.

Die tropischen Abszesse zeigen ganz akuten Verlauf, erweichen das Gewebe und bringen die Lobuli und deren Umgebung zum Zerfall. — Die langsamer verlaufenden zeigen Mischinfektion mit bakteriellen Eitererregern. Die Nekrose beginnt zentral und schreitet zur Peripherie. — Beide Arten sind phlegmonös. Man unterschied noch fibrinöse, die eine feste Bindegewebskapsel besitzen aus fibrillärem Gewebe mit Spindelzellen. Darüber sollte Granulationsgewebe lagern und darüber wieder umgewandelte Rundzellen als platte, graue Schicht von Zellen, die, mit Fettkörnchen gefüllt, den Inhalt des Abszesses liefern sollten.

Der Verlauf ist so verschieden, wie es Entstehungsursachen gibt. Die akut verlaufenden, von einer Septikämie herstammenden, verlaufen ohne sichtbare Beschwerden, da die an anderer Stelle bestehen. Die latent verlaufenden dagegen weisen bald auf die Leber hin durch die bekannten Symptome bei Hepatitis und Schulterschmerz durch den rechten N. phrenicus ausgelöst. Die Befallenen machen den Eindruck des Schwerkranken. Der Abszeß kann sich zurückbilden oder durchbrechen. Vorher stellen sich starke Atembeschwerden ein. Es gibt dann Durchwanderungspleuritiden und -pneumonien, oder Durchbruch mit Empyem, ebenfalls Pericarditis. Entleerung der Abszesse in den Magen, ins Duodenum und Colon ist ebenso häufig, besonders von der Leberunterfläche her. Der Eiter wird dann erbrochen. Dabei ist die freie Bauchhöhle davon sehr verschont. Nur nach Traumen ist das zu bemerken. Der Häufigkeit nach erfolgt der Durchbruch — Traumen eingerechnet — nach folgenden Stellen: (nach *Thierfelder)* Lunge, Bauchhöhle, Pleura, Colon, Magen oder Duodenum, Gallenwege, Hohlvene, Niere, Bauchdecken, Herzbeutel.

Die Prognose ist durchaus unsicher. Ausgang in Heilung ist bekannt, aber selten *(Voßwinkel)*. Sonst erfolgt Exitus.

Also ist die Voraussage — besonders wegen der drohenden Komplikationen — sehr trübe.

Die Diagnose deckt sich mit dem Verlauf. In Zweifelsfällen wurde Probepunktion vorgeschlagen *(MacLean)*. Man gab 15 cm lange und 2 mm dicke Nadeln an. Die Gefahr der Peritonitis wurde als selten angesprochen.

Die Entstehung von Leberabszessen läßt sich durch Prophylaxe weitgehend vermeiden. Man muß die Infektionsgefahr so beeinflussen, daß möglichst keine Metastasenbildung stattfindet. Vorgeschlagen wurde Diät, Ipecacuanha 1–1,5 g p. d. nach Chloral, Kalomel 3mal 0,1 p. d., Chininklystiere. Außerdem Entfernung der primären Herde (Appendektomie usw.).

Die Behandlung erstreckte sich hauptsächlich auf körperliche Ruhe und Diät. Blutegel auf die Bauchhaut zur Entlastung der Pfortader, Probepunktion, welche sogar zur Heilung geführt haben soll *(MacLean)*. Laxantien, Kalomel, Rheum, Senna, Rizinus, Klimawechsel (aus heißen Gegenden heraus). Schließlich bliebe die Operation mit Entleerung durch Troikart, oder durch Incision mit Ableitung. *Ransohoff* und *Wilms* geben verschiedene Methoden an. *Renvers* gibt einen allgemeinen Beitrag zur Behandlung.

Ätzmethoden wurden angegeben, die durch Entzündung eine Verklebung von der Haut bis zur Leber schaffen sollten, um so den Eiter ohne Gefahr einer Peritonitis ablaufen zu lassen. Dies geschah mit Ätzkali, Wiener Ätzpaste, Chlorzinkpaste, welche man auf die Haut aufstricht. Oder man nähte die Abszeßwand nach Eröffnung der

Bauchhöhle an die Bauchwand an und inzidierte daraufhin. Anschließend wurde mit einem Drain abgeleitet. Alle diese Methoden versagten bei multiplen Abszessen. Auch die Operation hatte ihre besonderen Nachteile. Man fürchtete die Fisteln. Bei Durchbrüchen mußte sofort das mitergriffene Organ behandelt werden, was die Prognose sehr trübte.

Diese kurze Darstellung hat versucht, einen kleinen Einblick in das Gebiet der akuten Parenchymschäden der Leber zu geben, wie es etwa bis 1914 abgegrenzt war. Eine Wiedergabe der damaligen modernsten Ansichten wurde absichtlich vermieden, weil das Neue erst im Begriff war, sich durchzusetzen. Man denke an *Umber* und *Eppinger*.

III. Teil.

Akute Parenchymschäden der Leber (1920-40).

1. Ikterus als Symptom.

Huebschmann: „Der Ikterus ist das optische Signal für eine Leberschädigung. Die Leberzellen bilden den Farbstoff nicht, sie scheiden ihn nur aus. Ikterus entsteht, wenn die Gallenfarbstoffausscheidung nicht mit der Gallenfarbstoffbildung Schritt hält". 1920 wurden die von *Eppinger* kurze Zeit vorher aufgestellten Bezeichnungen der „hepatogenen und hämatogenen oder extrahepatischen" Ursachen und die bis dahin geltenden Ausdrücke „mechanischer" und „dynamischer" Ikterus als unzulänglich von *Lubarsch* abgelehnt. Diese Characteristica wären nicht scharf genug gewählt, um den Stand der Dinge zu kennzeichnen. Wenn dem reticulo-endothelialen System der Leber (Sternzellen) für die Ikterusentstehung eine Rolle zukomme, genüge die Kennzeichnung „hepatisch" nicht, sondern müßte zerlegt werden in „hepatocellulär" (zumeist mit „cholämisch" identisch) und in „anhepatocellulär" (bilirubinämisch). Diapedetisch könne die Galle beim Stauungsikterus in den Kreislauf gelangen, ohne die Leberzellen zu zerreißen. Vielleicht trete sie auch ins Lymphsystem über. Dabei solle es nicht auf Gallenstauung allein ankommen, sondern eine Schädigung im Ausscheidungsvermögen der Leberzellen könne vorliegen. Als Beweis dafür wird das Fehlen von Ikterus bei atrophisch-cirrhotischen Lebern mit starker Parenchymregeneration angenommen. Mit der Diazoreaktion sei eine Unterscheidung zwischen Stauungs- und funktionellem Bilirubin möglich. Funktionelles trete mit verzögerter Reaktion bei Gelbsucht infolge vermehrten Blutzerfalles auf. Zurückgeführt wurde sie auf Störungen im retikuloendothelialen Apparat, also auf Zellen mesenchymaler Herkunft. Gegen die Auffassung des retikulo-endothelialen Apparates als alleiniger Quelle von funktionellem Bilirubin spräche das Vorkommen von galligen Leberkrebsmetastasen ohne Sternzellen. *Lubarsch* sprach die von *Lepehne, v. d. Bergh, Eppinger u. a.,* zugunsten des r. e. Apparates vorgebrachten Begründungen als nicht eindeutig genug an. Der toxisch oder infektiös bedingte Zerfall roter Blutkörperchen habe Bedeutung für die Entstehung der Gelbsucht. Aber ohne Leberbeteiligung sei das wohl kaum möglich. Ebenso stand *Schilling* im Gegensatz zu der von *Aschoff* betonten Anschauung.

Schilling wies den Sternzellen nur eine endotheliale Schutzwirkung für die Leberzellen zu. Unwahrscheinlich wäre es doch, wenn der Säftestrom durch die Sternzellen zu den Leberzellen gehe. Anzunehmen sei, daß in der Milz Abbauprodukte des Hämoglobins entstehen, welche als Übergang zur Galle anzusehen wären und welche dem Blut direkt von den Leberzellen entzogen würden. In mehr als physiologischem Maße zugeführte Stoffe würden von dem r. e. System gespeichert. Findet man in den Sternzellen zuweilen grünes Pigment, dann wäre das aus untergegangenen Leberzellen zurücktransportiertes oder aus ikterischem Blut stammendes Gallenpigment. Die Sternzellen greifen erst dann in den Gallenstoffwechsel ein, wenn durch pathologische Überladung mit Bluttrümmern oder flüssigen Abbauprodukten eine Schädigung der Leberzellen drohe. Es wurde auf diesem Gebiete keine Klärung geschaffen.

Die vor dem Weltkriege bestehenden Anschauungen über den Ikterus catarrhalis erfuhren im Kriege und in den darauf folgenden Jahren ziemlich große Ergänzungen. Neue Ursachen wurden zum erstenmal festgestellt — den Berichten derjenigen nach zu urteilen, die zuerst darüber schrieben —, doch schon beim oberflächlichen Betrachten der älteren Lektüre lassen sich wohl Beziehungen zur neueren finden. Nicht erst um 1920 herum tauchten jene Krankheitsbilder auf. Vielleicht in größerem Umfange, so daß man sich mehr mit diesen beschäftigen mußte. Man sah mehr Einzelheiten, histologisch, bakteriologisch, serologisch usw. war man auf einer höheren Warte angelangt und drang somit leichter in das Woher und Wie ein, natürlich auch nicht sofort.

Von heute aus zurückschauend, lassen sich manche Verbindungen zwischen Arbeiten von 1880, 1890, 1900 und 1920 und später herstellen. Damit ist — ganz allgemein gesagt — der zum Ikt. cat. gerechnete epidemische Ikterus gemeint als Beispiel von verschiedenen anderen. — So berichtet *Beyreis* über eine Ikterusepidemie, die sich im Dezember 1921 mit 220 Fällen auf beiden Ufern der Kieler Förde zumeist an Kindern abspielte. Leichter Krankheitsverlauf, nur ein Exitus. — Magenstörungen leiteten die Krankheit ein, und dann trat nach 3 bis 4 Tagen Gelbsucht auf. B. beobachtete 18 Fälle, die alle Leber- und Milztumor zeigten, welcher den Ikterus überdauerte. Bilirubin- und Urobilin-Urie. Ein Erreger wurde nicht gefunden, und eine Infektion durch Milch oder Wasser ätiologisch ausgeschlossen. Nach der Anschauung von *Quincke*, daß der Ikt. cat. das sogenannte ‚Grippewetter' bevorzugt, urteilt auch *Beyreis* und nimmt die damals bestehende ungünstige Witterung als schädigende Noxe an.

Buchbinder lernte auf dem italienischen Kriegsschauplatz Fälle von Ikt. cat. epidemieartigen Charakters kennen, der nicht durch aufsteigenden Dünndarmkatarrh, sondern durch Toxine Lebererkrankungen (wahrscheinlich Hepatitiden) mit Absonderung eines ab-

normen Gallensekretes erzeugen sollte. Klinisch fand sich ein druckempfindlicher Lebertumor von normaler oder leicht vermehrter Konsistenz mit stumpfen Rändern. Ein weicher, sonst nicht zu erklärender Milztumor in den ersten Krankheitstagen sollte für Ikt. cat. sprechen, sowie bald abklingende Nierenreizung desquamativen Charakters. Und nun wurde umgekehrt als früher geschlossen: Jeder Ikterus schaffe eine latente Insuffizienz der Magendrüsen, weshalb Magenkatarrh aufträte, anfangs hyper-, im Entwicklungsstadium sub- und im Endstadium anacide Säurewerte. *Buchbinder* gibt unter 37 Fällen nur 8 normale Säurewerte an und hält die Miterkrankung von Pankreas und Pap. Vat. für unwahrscheinlich.

Durch Beobachtungen von *Géronne* wurde die ursprüngliche Ansicht über die Pathogenese des Ikt. cat. noch unhaltbarer. G. hatte die vermehrt auftretenden Gelbsuchtsfälle der Jahre 1919–22 genauer beobachtet und kam zu dem Schluß, daß es sich gerade beim Ikt. cat. nicht immer um einen Ikt. simplex oder benignus handele, sondern daß fließende Übergänge zu schwersten, tödlich endenden Formen bestünden. Der Urin wurde auf Leucin und Tyrosin untersucht. Jene Aminosäuren fanden sich bei akuter Leberatrophie, bei Ikterus im Gefolge von Typhus, Pocken, perniciöser Anämie, Leukämie, nach *Abderhalden* bei schwerem Ikterus infolge Steinverschluß und Narkoseschaden durch Chloroform (lange Dauer). Nun wollte *Pouchet* (nach *Géronne*) auch bei leichten Erkrankungen der Leber und Gallenwege Leucin und Tyrosin beobachtet haben, die mit zunehmender Besserung verschwanden. Bedingt durch verschiedenste Einflüsse, die auf dem Blutwege Leberparenchymschädigung verursachen, mußte es somit bei klinisch leichteren Fällen zum Zellzerfall kommen. An einen Magendarmkatarrh mit folgendem Ikterus durch Infektion der Gallenwege glaubte G. deshalb nicht, weil fast durchweg weder Diätfehler, noch Erkältungsinfekte aus der Anamnese hervorgingen. Auch entfärbte sich der Stuhl nur selten. Im Gegenteil hielt G. die Magendarmstörungen für sekundäre Erscheinungen. Nur eine geringe Anzahl Fälle dürften als Ikt. cat. bezeichnet werden. G. beschuldigt als schädliche Noxen eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Leber durch schlechte Nahrung infolge des Krieges oder durch Lues (da nach einer Umfrage in Skandinavien der Salvarsanikterus im Kriege dort seltener auftrat als in Deutschland).

Auch daraus mag jene Ursache sprechen: Nur im „Steckrübenjahr" 1917 stieg die Zahl der Cholelitiasfälle. Die der übrigen Ikterus-erkrankungen aber bis 1921 unablässig. G. schlug vor, die ohne Gelbsucht einhergeende Leberschwellung mit Dyspepsie als Hepatose (analog der Nephrose), die Hepatitis mit Ikterus, die zur Cirrhose neige, als Hepatitis (analog Nephritis) zu bezeichnen.

Ewstatiew hat nun 1922 die Anschauung überprüft, ob die im Ikt. cat. gesehene Hepatitis, die mit latenter Lebervergrößerung aus-

gehen sollte, der Wirklichkeit entspräche. 25 Kinder der Wiener Kinderklinik, die von 1914–21 wegen Ikt. cat. behandelt worden waren, wurden nachuntersucht. Trotz Schwindens der Gelbsucht zeigte sich eine monate- bis jahrelang bestehende Lebervergrößerung. E. war der Annahme, daß die gestörte Leberzellfunktion nach Ikt. cat. nach kurzer Zeit normal werden könnte, womit nicht bewiesen wurde, daß alle Leberfunktionen gebessert worden wären, wozu die bleibende Lebervergrößerung Anlaß gab. Die Leberfunktionsproben wären jedoch für derartig feine Veränderungen zu grob, weshalb der Schaden kaum feststellbar sei. Da nach *Eppinger* fließende Übergänge vom Ikt. cat. zur akuten Leberatrophie angenommen wurden, wäre somit ein Ausgang derartiger Hepatitiden in cirrhotische Endstadien nicht unmöglich. Etwa zur gleichen Zeit berichteten andere Verfasser *(Symmers, Douglas)* über epidemische Gelbsucht toxischen Ursprungs, und die Fälle, die zur gleichen Zeit an Ikt. cat. erkrankten — die Zahl war größer als gewöhnlich — verglichen sie mit einer leicht verlaufenden Form der epidemischen Erkrankung. Nach einer Statistik von *Müller* verdoppelte sich 1920 die Zahl der an Ikt. cat. erkrankten, verdreifachte sich 1921, um 1922 etwas abzusinken. Hauptsächlich wurden kräftige junge Menschen befallen. Der Verfasser vermutete dabei infektiöse Momente. Naturgemäß wirbelten die Feststellungen auf allen Teilen jenes Gebietes Staub auf.

Retzlaff zweifelte nicht am Vorkommen von Ikterus durch Stauung bei Gallensteinen, Krebs und Narben in den Gallenwegen. Dabei stößt er auf die Frage der Gallenbildung, ob sie nur in der Leber oder auch extrahepatisch stattfände. R. meinte, daß die Zellen des r. e.-Systems der Leber und Milz in der damaligen Zeit als Ort der Gallenbildung erwiesen worden sei. Beim Ikt. cat. und vielen anderen Arten (Ikterus bei Infektionskrankheiten, toxischem Ikterus) dachte er an eine Schädigung der Leberzellen als gemeinsames pathogenetisches Moment und schlug als Bezeichnung der Krankheitsbilder „hepatischer Ikterus" vor, um die Gewebsschädigung der Leber als Ursache jener Gelbsuchtsformen zum Ausdruck zu bringen. In anderen Fällen macht er den r. e.-Apparat, bzw. die mechanische Stauung, verantwortlich. Der hepatische Ikterus solle wiederum in einen toxischen und infektiösen, nach dem Grade der klinischen Erscheinungen in einfachen, gutartigen und schweren eingeteilt werden.

Bauer bekräftigte auf Grund des positiven Ausfalles der Galaktoseprobe beim Ikt. cat. kurze Zeit darauf jene Annahme einer schweren, diffusen Leberschädigung bei der Erkrankung und meinte, daß für einen katarrhalischen Verschluß der Pap. Vat. kein Anhaltspunkt vorläge.

Nachdem festgestellt worden war, wieviel mg% Bilirubin normalerweise im Blutserum zu finden ist, ebenso auch, wieviel bei

krankhaften Prozessen (das Oswaldsche Chromometer erlaubte eine Differentialdiagnose unter den einzelnen Ikterusarten nach färberischen Merkmalen) berichtete *Horsters* 1939, daß man damit vier Grundfarbtypen an ikterischen Kranken unterscheiden könnte. Er nennt:

1. Flavinikterus (Perniciosatyp),
2. Rubinikterus (akute gelbe Leberatrophie),
3. Verdinikterus (chron. hämolyt. Ikterus),
4. Melasikterus (lang anhaltender Verschlußikterus).

Der Rubinikterus gilt als Symptom einer hepatozellulären Schädigung (identisch mit dem hepatotoxischen Ikterus, von dem noch zu reden ist).

In diese Gruppe sollen heute alle Formen des Ikt. cat. gehören, vom Ikt. simplex (bis 5 mg% Bilirubin im Blutserum) bis zum Ikt. gravis (über 8 mg% Bilirubin im Blutserum). Von 5 mg% an zeigt die Haut deutlichen Rubinikterus. Die Farbtönung ändert sich mit der Belichtung. Dabei auftretender Juckreiz gehört nicht zu diesem Krankheitsbild und läßt auf chronische Leberatrophie schließen.

Retzlaff hatte verlangt, den Ikt. cat. als einen hepatischen Ikterus wiederum in einen toxischen und einen infektiösen zu unterteilen. In den darauffolgenden Jahren erschienen Arbeiten, die diese Forderung stützten. *Lindstedt* weiß über eine Ikterusepidemie im Saphimer-Lazarett in Stockholm zu berichten, die 1921 im Frühjahr dort auftrat. Von einem 9jährigen Knaben ging sie aus, erstreckte sich auf 4 weitere Fälle, die mit dem ersten in enger Berührung gestanden hatten und 30 bis 40 Tage später bei jenen zum Ausbruch kam. Nach einem weiteren Monat wurde die Mutter eines der Kinder davon befallen. Es zeigte sich das typische Bild der Infektionskrankheit mit spezifischer Ätiologie. 3 bis 4 Wochen Inkubationszeit, Verlauf mit leicht febrilem Initialstadium und gastrointestinalen Erscheinungen, dazwischen ein Intervall einiger ruhiger Tage, dann erneutes Fieber und Ikterus mit Leberschwellung, acholischen Faeces. Die Infektion mußte lange vor den Magendarmbeschwerden bestanden haben, diätetische Fehler kamen nicht in Betracht.

Bei der Autopsie eines Falles ergab sich beginnende Leberatrophie mit freien Gallenwegen. Somit lag ein Parenchymschaden vor. Dadurch glaubte sich L. veranlaßt, den gewöhnlichen Ikt. cat. mit sporadischen Fällen dieses infektiösen Ikterus zu vergleichen, soweit Lues und Salvarsan ausgeschlossen werden können.

Hiscock schildert den Ausbruch einer Epidemie von Ikt. infectiosus unter Studenten im November/Dezember 1921 an der Yale Universität zu New-Haven.

69 Fälle, davon 63 innerhalb von 14 Tagen. Allgemeine Erscheinungen waren: Kopfschmerz, Mattigkeit, Inappetenz, vereinzelt Tem-

peraturenerhöhung. Dauer der Erkrankung zwischen 10 und 21 Tagen. Keine entfärbten Stühle, im Urin in 70% der Fälle Bilirubin. Spirochäten konnten nicht nachgewiesen werden. — Der Autor nimmt einen Kontakt von Person zu Person an. Die Inkubationszeit wurde folgendermaßen errechnet: Ein Student erkrankte an Ikterus, ging nach Hause und ließ sich von seiner Mutter pflegen. Diese erkrankte 14 Tage später daran. Der Verlauf war durchweg einfach.

1922 berichtete *Longcope* über eine ähnliche milde Form. Zwei Geschwister erkrankten gleichzeitig unter Fieber und Schmerzen im Epigastrium. Leber- und Milztumor. Dann nach 4 bis 6 Tagen Ikterus mit Bilirubinurie und geringe Stuhlentfärbung. Die von *Noguchi* vorgenommene Tierimpfung mit Exkreten der Kinder negierte die Diagnose: Morbus Weil.

Noguchi hatte gezeigt, daß auch in den USA. die Spirochäta icterogenes unter den Ratten verbreitet ist. Fälle von Weilscher Krankheit waren bekannt. Doch bei diesen milden Fällen mußte eine andere Infektion vorliegen. Man glaubte an Paratyphusbazillen, seitdem die Ikterusfälle unter den britischen Truppen in Saloniki bekannt waren.

Schiff und *Eliasberg* berichten ebenfalls über eine Häufung der Gelbsuchtsfälle in der Nachkriegszeit mit einem Höhepunkt 1920.

Die Erkrankung begann mit Durchfall oder Verstopfung und regelmäßigem Erbrechen. Belegte Zunge, Leibschmerzen, wobei der Harn dunkler wurde, der Stuhl dagegen heller, bis Ikterus auftrat. Dann stellte sich auch wieder Appetit ein. Acetonurie als Zeichen der Leberfunktionsstörung. Hautjucken war selten. Vergrößerte, feste Leber, auch nach geschwundenem Ikterus. Als Zeichen einer Infektion Milzvergrößerung. Vor Auftreten der Gelbsucht Urobilinurie, danach Bilirubinurie. Im Duodenalinhalt kein positiver Bakterienbefund. Im Blutstatus 6–13000 Leukozyten, erst Neutrophilie, dann vermehrte Lymphozyten. Steigerung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen, normale nur in Abortivfällen. Von Oktober 1921 bis Januar 1922 negativer Ausfall der direkten Diazoreaktion trotz Bilirubinurie, vom Januar ab alle positiv. — Somit spricht negative oder verzögerte Diazoreaktion noch lange nicht für anhepatozellulären Ikterus. Auch hierbei wurde hämatogene Infektion der Leber angenommen, keine enterogene. Die Magendarmbeschwerden sind sekundäre Erscheinungen. Nährschäden werden abgelehnt. Die Infektion wird als von Kind zu Kind gehend angenommen mit einer Latenzzeit von 3 bis 4 Wochen. Jede Therapie wurde abgelehnt.

In die gleiche Richtung weisen die Angaben von *Jones,* der 23 Fälle mit unbekannter Ätiologie, sporadischen, epidemieförmigen Auftretens, Befallensein des ganzen biliären Traktes und des Leberparenchyms in toxischer Art mit einer Durchschnittsdauer von vier Wochen oder nur wenigen Tagen bis mehreren Monaten anführt.

Während einer obstruktiven Phase wird keine, während einer zweiten, lange anhaltenden, wird massenhaft Galle ausgestoßen. Rückgang der Erythrozyten bis auf 2000000! und Anstieg der Blutplättchen mit dem Abfall der Gelbsucht. Manchmal Leukopenie.

Zwei Arten von Tumoren der Leber wurden unter den beobachteten Fällen von Ikt. Symplex durch *Felsenreich* und *Satke* festgestellt, denen zwei Arten von Milzumoren entsprachen. Der „duoenale" Typus zeigte beträchtliche Vergrößerung, erhöhte Konsistenz, leicht gewölbte Leber mit plumpem Rande und häufig vergrößerter Gallenblase. Der Milztumor zeigt erhöhte Konsistenz. Beim „hepatalen" Typus besteht eine weniger vergrößerte Leber, die sich schlaff anfühlt und schmalen Rand ohne fühlbare Gallenblase aufweist. Hierbei nur ein kleiner Milztumor. Ferner unterscheiden die Autoren drei Ikterusgruppen. Das unter Gastronenteritis bzw. Grippe, mit schwacher Gelbsucht, leichter Leberzellschädigung und ohne Milztumor verlaufende Krankheitsbild wird als Ikterus simplex levis bezeichnet. — Ein weiterer Typus zeigt Gastroenteritis, ausgesprochene Leber- und Milzveränderungen, Hypochromie und Hypocholie des Duodenalsaftes, niedrige harnurobilinogenwerte, die erst beim Abklingen des Ikterus ansteigen, um dann rasch abzufallen, trotz Hyperchromie der Galle. Das ist der Ikt. simplex duodenalis.

Der Duodenaltypus zeige Stauung im Bereich der größeren und kleineren Gallenwege infolge einer Cholangitis, was aus der prallen Konsistenz der Leber durch Gallenanschoppung bewiesen werde. Dadurch entstehe besonders im System der feinen Gallengänge eine geringfügige Leberzellschädigung. Die pralle Gallenblase wird als konsekutive Cholangitis oder als Stauungsgallenblase gedeutet. Beim dritten, dem Ikterus hepatalis, fehlt die Gastroenteritis fast immer, zeigen sich hauptsächlich Darmbeschwerden bei typischem Milz- und Lebertumor ohne Beteiligung der Gallenblase, jedoch mit starker Funktionsstörung der Leberzellen. Nur langsam abfallende Urobilinogenurie bei schon normalen Bilirubinwerten im Serum. Eine diffuse Erkrankung des Leberparenchyms wird als Grund angegeben. Von allen dreien werden Mischformen angenommen.

Beim duodenalen und hepatalen Typus lassen sich im einzelnen vier Stadien unterscheiden. Auf der Höhe der Bilirubinämie ist die Urobilinogenurie gering und zeigt keine Tagesschwankungen. Der Bilirubinspiegel im Blut bleibt konstant, indem die Ausscheidung im Harn und die Anhäufung in den Geweben ein Gleichgewicht herstellen. In der Galle in diesen Stadien niedrige Farbstoffwerte. — Im zweiten Stadium hohe Nachmittagswerte der Urobilinogenurie, ohne daß sich die Bilirubinämie ändert und ohne Zunahme des Bilirubingehaltes der Galle. — Im dritten Stadium rasch einsetzende hohe Urobilinogenurie, Ansteigen des Farbstoffgehaltes der Galle, allmählicher Abfall der Bilirubinämie. — Im vierten Stadium sinkt beim

duodenalen Typus die Urobilinogenurie rasch ab trotz hochbleibender Farbstoffwerte der Galle. Beim hepatalen Typus zeigt sich noch länger pathologische Urobilinogenurie. — Ein Schluß auf eine sich entwickelnde Leberzirrhose scheint nicht gerechtfertigt. Wahrscheinlich kann die gleiche den Ikt. simplex hervorrufende Noxe auch Erkrankung der Leber und Milz verursachen, ohne daß Gelbsucht einsetzt.

Über auslösende Noxen wird hierbei fast nichts gesagt. Jedenfalls fehlt die bisherige Betonung der Infektion, wenn man auf sie auch schließen kann, besonders bei der Cholangitis des duodenalen Types.

Die Lektüre weist plötzlich einen Stillstand in der bisherigen Betrachtungsweise auf. *Marcon-Mutzner* stellte in einer Studie über die Pathogenese des Ikt. cat. fest, daß kein zwingender Grund zur Annahme einer infektiösen Erkrankung vorliege. Sogar mechanische Hindernisse in den Gallenwegen, selbst eine Angiocholitis (später als „Angina im Bereiche der Pap. Vat." von *Eppinger* beschrieben) werden abgelehnt. Diese Arbeit ist wohl als ein Vorläufer von anderen anzusehen, die etwas später folgten und beim Ikt. cat. an eine allergische Erkrankung denken. Von diesem Autor wird beim Auftreten der Gelbsucht schon eine ihr vorausgehende Arthralgie und eine mit ihr verlaufende Neigung zum Erbrechen, zu Nesselausschlägen und zu Schwächezuständen geschildert. Eine während des Ikterus bestehende Polycholie führte den Autor zu der Auffassung, daß die Gelbsucht ein Syndrom des Schockes und der Gegenwirkung gegen eine mit Kolloidoklasie einhergehenden Vergiftung verschiedenen Ursprungs sei. Erst 11 Jahre später — besondere Arbeiten zeigt die große Literaturausgabe nicht — hat *Kämmerer* an klinischen und experimentellen Beobachtungen die hervorragende Bedeutung der Leber für das allergische Krankheitsgeschehen kennengelernt und erwiesen. Allergene und in anderen „Schockorganen" gebildete Giftstoffe von histaminähnlicher Wirkung dringen über die Pfortader vom Darmkanal her in die Leber ein, werden in der Leberzelle gespeichert und durch Abbau unschädlich gemacht. Andererseits kann das Lebergewebe durch die allergischen Gifte besonders stark geschädigt werden. Deshalb sei bei allen allergischen Erkrankungen auch auf die Leberfunktion zu achten.

Andina bestärkte 1937 diese Auffassung. Er erwähnt dabei, daß nach *Henschen* durch allergische Reaktionen momentane Schmerzkrisen ausgelöst werden, welche zu unnötigen Laparotomien führen. An der Leber kann man Schädigung des Parenchyms feststellen, es tritt allergischer Ikterus auf. d. h., die Gelbsucht wird begleitet von idiosynkrasischen Fernsymptomen wie Migräne, Meniere und interstitiellen Hauterscheinungen. Die Laboratoriumsergebnisse sprechen für einen Leberschaden.

Schmengler und *Ferenbach* unterscheiden drei Gruppen bei Allergien mit Leberschaden. In der ersten werden drei Fälle mit Ikterus und allergischen Symptomen angegeben: Vor dem Ikterus Urticaria oder Gelenk- und Muskelrheumatismus, Monocytose und Eosinophilie. Zweitens werden sechs Fälle gebracht, mit akutem Gelenkrheuma ohne Ikterus, jedoch mit latentem Leberschaden (Urobilinogen, Bilirubin, Galaktoseprobe sprachen dafür). Und drittens wiederum drei Fälle mit initial-toxischen Frührheumatoiden bei Scharlach zeigten weder manifeste, noch latente Hepatopatnien. Es wird ein Leberschaden nach *Eppinger* (seröse Hepatitis) angenommen, der auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruhe.

Ebenso wird allergischer Leberschaden auf tuberkulöser Grundlage behauptet an Hand funktioneller Leberschäden bei progressiver Lungentuberkulose.

Corelli führt vermehrte Kapillardurchlässigkeit und Spasmen der glatten Muskulatur als Hauptmerkmale der allergisch bedingten Gelbsucht an. Innerhalb von drei Jahren konnte er 100 solcher Kranken beobachten. In der dem Ikterus voraufgehenden Phase traten Erscheinungen auf, die er allergischen Ursprungs denkt: gastrointestinale Störungen, Beteiligung der Gelenke und der Muskulatur, Urticaria, Ödeme, Pruritus, Kopfschmerz (Hemikranie).

Unter den Allergenen befanden sich Ernährungsfehler, Aufregungen (Ikt. ex emotione, drei Fälle von *Marchiatava* beschrieben, zwei genaue Verläufe. In einem erlittener Schreck, im anderen tiefgefühlter moralischer Schmerz die Ursache. Gleich oder wenige Tage darauf Gelbsucht. Nach wenigen Tagen schon maligner Verlauf und Exitus. Bei der Obduktion zeigte die Leber die größten Schädigungen. Ein Fall sogar akute Leberatrophie. M. meint demnach, daß dadurch eine tiefgreifende Leberparenchymschädigung erzeugt werden könne und beruft sich auf *Morgagnis* Ansicht, daß so etwas möglich wäre, wenn das „Sekretorium ipsum" betroffen würde), Erkältungen, Mandelentzündungen, Medikamente als auslösende Noxen.

Auch die beim Ikt. cat. beobachteten Störungen im Wasserhaushalt könnten allergisch bedingt sein. Die Literatur bringt wenig Neues in diesen Jahren. Zum Teil verfällt man in alte Betrachtungsweisen. So unterscheidet *Klemperer* drei Untergruppen beim Ikt. cat. Einmal die eigentliche katarrhalische Form im Gefolge eines Gastrointestinalkatarrhes mit Verlegung des großen Gallenganges, dann den hämatogenen Ikterus, welcher an eine Degeneration und Nekrose des Lebergewebes gebunden ist mit fast unbekannter Ätiologie. Dabei wurden Bakterientoxine als auslösende Momente vermutet. Als dritte wurde eine cholangitische Form angenommen, die meist im Gefolge einer Paratyphusinfektion auftreten sollte. Die Trennung in Gruppe II und III wird aber auch von *Klemperer* als unzulänglich angesehen,

da hauptsächlich die fließenden Übergänge zwischen beiden zur Beobachtung kamen.

1927 weist *Wallgren* darauf hin, daß schon 1890 der dänische Arzt *Flindt* den Ikt. cat. als eine infektiöse Erkrankung angesprochen habe. 1925 wurden in Gotenburg 365 Fälle von Ikterus beobachtet, eine große Zahl entging der Meldung. W. schätzt insgesamt 2000 Fälle. Besonders stark waren Kinder im Alter von 5 bis 10 Jahren befallen. Auch unter den sporadischen Fällen befanden sich viele Kinder.

Man muß sporadische und epidemische Fälle als identisch ansehen. Die epidemische Gelbsucht tritt vornehmlich im Winter auf, so wie die Influenza. Als Inkubationszeit werden 7 bis 14, höchstens 29 bis 39 Tage angegeben. Drei Fälle kamen zur Obduktion. Sie boten das Bild der akuten Leberatrophie mit starker Drüsenschwellung an den Gallengängen. Der dritte Fall starb an Hirnhämorrhagie. Die Leber zeigte Nekrosen, Rundzelleninfiltrate und Proliferation der Gallengänge. Die meisten Fälle heilten glatt aus, es gab aber auch Übergänge in Cirrhose, was dafür spricht, daß es sich um eine Hepatitis handeln muß.

Wallgren nahm ein spezifisches Virus als Erreger an. Dieses sollte eine Infektionskrankheit in der Leber in Gestalt der Hepatitis hervorrufen. Wie bei fast allen Infektionskrankheiten, so könne auch hier eine Immunität erreicht werden. Er schloß das aus folgender Überlegung. Es erkrankten hauptsächlich Menschen im Alter von wenigen Jahren bis etwa zu 18 bis 20 Jahren. Weil im höheren Alter der Mensch eine unspezifische Resistenz dagegen erworben habe, deshalb erkrankten Erwachsene fast kaum. Das Virus verläßt den Organismus mit der Galle, dem Harn und dem Nasensekret. Dann würde es auf den Rachen anderer übertragen, dringe durch die Schleimhäute und führe zu einer Blutinfektion. Der Weg zur Leber wäre somit erschlossen. Epidemisches und sporatisches Auftreten wären sich gleich. Die Inkubationszeit schwanke zwischen 1 bis 5 Wochen.

Eine ähnliche Epidemie schildert *Mancke* aus dem Erzgebirge mit fast gleichen Erscheinungen.

Heimberger nimmt dagegen eine aszendierende Infektion auf den Gallenwegen an, welche bei chronischen Gastroenteritiden infolge enterogener Autointoxikation entsteht. Oder durch hämatogene Infektion, aber auch von entzündlichen Prozessen des Magendarmkanals aus, auch durch vermehrt resorbierte giftige Abbauprodukte der Nahrung bei Überlastung. Dadurch wiederum werde eine Gallensekretionsstörung hervorgerufen, die sich auf die vermehrt aufgenommene Nahrung schädlich auswirke, da es zu weiteren Zersetzungserscheinungen und zu Giftbildung der Stoffe führe, die nicht normal wären. Die Darmgifte beeinflußten dann schließlich motorische

und sensible Nerven. Es träte verminderte Calciumreserve ein und Verschiebung dieses Gleichgewichtes.

Wolter als Anhänger der Sydenham-Pettenkoferschen Ansicht nimmt keine Infektion, sondern eine „Intoxikation durch gasförmige Krankheitsursachen von essentieller Spezifität" an. In gewissen Perioden entstehe aus chemischen Prozessen in einem siechhaften Boden die spezifische, toxische, gasförmige Krankheitsursache der Hepatitis epidemica. Der Parenchymschaden stelle sich durch verschieden starke Einwirkung auf den menschlichen Organismus ein. Für die genannte Theorie spräche das Auftreten mit dem Gipfel für Hamburg im Sommer und Herbst, für Schweden im September bis Dezember. Bevorzugt würden die Marsch- und Moorgegenden gegenüber der höher gelegenen Geest. Lokal begrenzte Seuchenherde in weit voneinander entfernten Gebieten (zur gleichen Zeit an der Unterelbe und in Schweden *[Holm* und *Selander]*). Die Befunde von *Selander* sprechen für *Wallgren* und für *Wolter*. *Selander* sammelte in Gotenburg und Gotland 1200 Fälle. In der Stadt junge Jahrgänge, auf dem Lande ältere. Die jüngeren überstünden die Krankheit leichter und schneller als Erwachsene (Beziehung zu Masern! Erwachsene leiden auch stärker darunter).

Die Bildung der Gelbsucht brauche bei Erwachsenen länger als bei Kindern, die Genesung ebenfalls. Die B.S.G. wäre auch höher. 1930 wurden bei einer Epidemie in Surrey 190 Fälle von epidemischem Ikt. cat. festgestellt.

Findlay berichtet, daß 80,6% der Patienten unter 14 Jahren waren. Die Epidemie erstreckte sich über das ganze Jahr, bevorzugte Herbst und Winter. Haus- und Familienepidemien kamen vor, außerdem eine Laboratoriumsinfektion. F. ist der Ansicht, daß eine Tröpfcheninfektion vorliege. Er gibt die gleiche Inkubationszeit wie *Wallgren* an, etwa 3 bis 5 Wochen. Das klinische Bild zeige sich in mildem Beginn, mit Müdigkeit, Leberschmerzen, Erbrechen, gelindem Fieber, welches nur 3 bis 4 Tage anhalte. Die Gelbsucht träte erst 3 bis 7 Tage nach Krankheitsbeginn auf. — 12% der Fälle neigten zu Hautausschlägen, meist urtikarieller Natur. Tonsillitis, Ohrenschmerzen, Katarrhe der oberen Luftwege, traten öfter zu Beginn ein. Nur selten wurde Milz- oder Lebervergrößerung vorgefunden. Bei einem Vergleich zu Schweden, woher Ähnliches berichtet wurde, ging ein Teil der Fälle in akute Leberatrophie über, was in England nicht vorkam. Dort zeigte sich durchaus gutartiger Verlauf unter dem Bilde des Ikt. cat. Unter 1000 Fällen fand sich nur ein Exitus. — Das weiße Blutbild bot Vermehrung der Lymphozyten und Herabsetzung der Zahl der polymorphkernigen Zellen. — Vielfache Laboratoriumsversuche gaben keinen Anhalt für einen bestimmten Krankheitserreger. Man vermutete, wie beim Ikt. infectiosus, eine Leptospire.

Findlay spricht die Vermutung aus, daß der berüchtigte Salvarsanikterus nicht primär dem Salvarsan zuzuschreiben sei, sondern einem schon bestehenden Ikt. cat., der nun durch das Salvarsan derartig ausgelöst wurde, daß bald der Übergang in akute Leberatrophie festzustellen sei.

Der im Säuglingsalter auftretende Ikt. cat. ergab bei bakteriologischer Untersuchung des Stuhles in 7 von 10 Fällen (zwei gleichzeitig erkrankte Geschwister darunter) atypische, Milchzucker nicht vergärende Kolistämme (Parakolibazillen), bewiesen durch Agglutinationsversuche. Nach Ansicht von *Haßmann* ist der Parakolibazillus beim Ikt. infectiosus ebenso wie bei Säuglingsenteritiden in vielen Fällen als Krankheitserreger anzusehen. Da die Möglichkeit einer Umwandlung von apathogenen Colibazillen in Paracolibazillen besteht, ist hiermit nicht nur eine exogene, sondern auch eine endogene Infektionsmöglichkeit vorhanden. Die gleiche Ansicht war von *Ruge* geäußert, aber 1933 schon von *Brugsch* verworfen worden. *Brugsch* äußerte, der Ikt. cat. habe keine infektiöse Ätiologie. Bei der Duadenalsondierung finde sich lediglich eine katarrhalische Vermehrung der Darmflora, außerdem helle, flüssige Galle mit wenig Leukozyten darin und zerfallenem Zellmaterial. Dieser acholeretische Ikterus beruhe auf einer Leberschwellung infolge Hepatitis, wobei die Leberzellen mit Galle durchtränkt werden und diese an die perizellulären Lymphräume abfließt. Schwere Grade gingen mit erheblicher Atrophie des Organs einher. Der Bilirubingehalt des Serums habe in leichten Fällen bis 8, in schweren bis 30 mg% betragen.

Brugsch nimmt als schädliche Noxe einen duodenalkatarrh an, wobei durch die Nahrung aufgenommene Giftstoffe resorbiert werden und so der Katarrh sich fortpflanzt, nachdem die Leber durch die Toxine geschädigt worden ist. Damit versuchte B. etwas Ordnung in das Durcheinander zu bringen, das seit dem Weltkriege besonders auf dem Gebiete des Ikt. cat. herrschte. Verschiedene Epidemien wurden angeführt, als Erreger u. a. der Paracolibazillus. Man rechnete wohl deshalb alle diese Fälle zum Ikt. cat., weil der Krankheitsverlauf diesem glich. Hätte man das bedingungslos auf der ganzen Linie getan und alle derartigen Erkrankungen, die durch Infektion, sei es mit Erregern oder irgendwelchen Toxinen, zum Ikt. cat., gezählt, dann hätte man sagen können: „Dieses Krankheitsbild gleicht der unter katarrhalischer Gelbsucht beschriebenen Leberschädigung, es ist hervorgerufen durch folgende Noxe." — Dann wäre das Gebiet des ursprünglich als Ikt. cat. angesehenen Krankheitsgeschehens gewaltig gewachsen; denn ein ganz großer Teil von ähnlich verlaufenden Erscheinungen wird von vornherein zum Ikt. infectiosus, toxicus, Ikt. nach Infektionskrankheiten usw. gezählt. Das Bemühen der Leute — ausgesprochen wurde es nirgends gefunden — die aus dem Raume des Ikt. cat. manches Krankheitsbild heraustun wollten, hatte seine

Berechtigung. Entweder muß man alles dazu rechnen, oder nichts. So jedoch mußte ein recht verschwommenes Bild entstehen. Nach *Faltitschek* stellt der Ikt. cat. weder in pathogenetischer noch in ätiologischer Hinsicht einen einheitlichen Krankheitsbegriff dar. Nach *Eppinger* liege ihm in vielen Fällen eine seröse Entzündung der Leber im Sinne des toxischen Leberödems *(Rößle)* zugrunde, welches sich durch parenterale Gaben von Histamin oder Allylformiat erzeugen ließe.

Eppinger hatte verschiedentlich versucht, Ordnung in die Leberpathologie zu bringen, obwohl er Kliniker ist! 30 Jahre Leberpathologie. Diese 1925 erschienene Arbeit mag wohl eine Vorarbeit zu dem großen Werke „Die Leberkrankheiten" sein, das 1937 erschien. *Eppinger* hat 1921 den Ikt. cat. zuerst eine Parenchymerkrankung genannt (Hepatitis) und damit die Vorstellung früherer Jahre von einem mechanischen Hindernis, den Schleimpfropf im Ductus choledochus, durchbrochen. Die Schwellung an der Pap. Vat. hat er in abgewandelter Form übernommen. — An Hand der Sektionsbefunde bei einer Ikt. cat.-Epidemie im Weltkriege wurde der Unterschied zwischen den Ikterusarten durch Choledochusverschluß und durch Parenchymschädigung festgestellt. In neuerer Zeit wird nun der Ikt. cat. durch eine akute seröse Hepatitis erklärt.

Zum Verständnis der Ikterusformen gehört das histologische Bild über den feineren Bau der Leber. Der sogenannte Dissesche Raum zwischen Lebertrabekel und Kapillare, gefüllt mit einer eiweißarmen Flüssigkeit, und die Ampullen — das sind die Zwischenstücke zwischen Gallenkapillaren und terminalen Gallenkanälchen — waren wichtig geworden. Die Lymphgefäßverbindung zwischen den periportalen Feldern der Leber und der Tunica subserosa der Gallenblase (vor allem im Bereich des Leberbettes) machen es begreiflich, daß bei der serösen Hepatitis ein Ödem der Gallenblasenwand eintritt, welches eben Subserosa und Gallenbettgegend betrifft. Auch beim Ikt. cat. soll sich die seröse Hepatitis durch eine Trias auszeichnen: Seröse Entzündung des Lebergewebes, Lymphgefäßstauung in den periportalen Feldern, Gallenblasenödem. Pseudolithiasisanfälle bei Ikt. cat. wären durch Druckschmerzhaftigkeit jener Gegend zu erklären. Dieses Ödem rufe eine Kompression der Gallenkapillaren hervor und schaffe einen kompletten Verschluß. Letzterer werde auch durch Entzündung und Zerstörung des Bälkchengefüges herbeigeführt (Exsudatbildung, zelluläre Infiltration, Faserbildung, Gallengangswucherung).

Die sogenannte Ampulle an der Läppchenperipherie, also das Zwischenstück zwischen Gallenkapillaren und terminalen Gallenkanälchen werde dadurch verschlossen. Der mechanische Stauungsikterus schaffe eine Erweiterung der Gallenkapillaren und eröffne die Disseschen Räume. Der parenchymatöse Ikterus (sive catarrhalis)

komme — wie schon gesagt — durch zugrunde gehende Leberzellen zustande, und beim pleichromen Ikterus (hämolytischer Ikterus) bilde die dicke Galle Thromben in den Kapillaren und führe zur sekundären Erweiterung und Kommunikation mit den Disseschen Räumen. (Die Theorie der „Gallenthromben" hat E. verlassen.)

Die positive Galaktoseprobe war nach *Eppinger* eines der ersten klinischen Zeichen als die Bestätigung dessen, was über den Ikt. cat. als eines parenchymatösen Ikterus gesagt worden war, der zur akuten Leberatrophie neige. — Der hämolytische Ikterus entstehe durch Überangebot von Gallenfarbstoff aus dem reticulo-endothelialen System der Milz, wo große Mengen Blutkörperchen zerstört würden. Es werde Gallenfarbstoff in großer Menge gebildet, die Leberzellen nähmen ihn auf und durch Eindickung entstehe die zähe, pleichrome Galle, die selbst ein Abflußhindernis bilden kann. Da das r.-e. System als Gallenfarbstoffbildner anerkannt wurde, nannte man die vorwiegende Schädigung der Leberzellen Hepatosen, die der Kupfferschen Sternzellen Hepatitiden. Die Gelbsuchtentstehung bei den Cirrhosen sei auch von der Milz abhängig. Deswegen gäbe es nun auch hepatolienale Erkrankungen.

Zum Plasmaaustritt in das Gewebe und zur serösen Entzündung komme es bei Nahrungsmittelvergiftung und in ersten Stadien des Ikt. cat. — Schwächerer Ikterus, aber stärker gestörte Funktion gehe mit seröser Entzündung im Zentrum der Läppchen einher. Umgekehrt komme es zur Acholie des Duodenalsaftes und starkem Ikterus bei peripher gelegener Entzündung.

Verschluß der Gegend der Papilla Vateri rühre von einer Entzündung in dieser Gegend her (z. B. Pankreatitis) und kann so zum Verschluß führen. Nach *Eppinger* Angina im Bereich der Papilla Vateri.

Die seröse Entzündung der Leber kommt nach *Eppinger* auch ohne Ikterus vor, was zum Ikt. cat. sine ictero führt (Hepatitis bei Morbus Basedowi). Das ausgetretene Exsudat könne aber auch umgebildet werden und dann zur Cirrhose führen. Schon 1932 knüpfte E. auf den Hinweis von *Rößle* an, daß die akute seröse Entzündung das erste Stadium eines Krankheitsbildes sei, das sich in weiterer Folge in Lebercirrhose umwandeln könne. E. vertritt die Ansicht, daß eine solche seröse Entzündung im Verlauf des sogenannten Ikt. cat. angenommen werden könne und verweist auf eine Reihe von Befunden bei dem Krankheitsbilde hin, die sich bei der Histaminvergiftung des Hundes finden. Sie wurden als Hepatitis gedeutet. Besondere Zeichen waren verminderte zirkulierende Blutmenge, Bluteindickung, fast unveränderter Eiweißgehalt des Plasmas (also Fehlen einer Plasmaeindickung, was als Plasmaaustritt in das erkrankte Organ gedeutet wird), niedriger arterieller und venöser Blutdruck. Tage und Wochen

kann der Zustand dauern, er ändert sich erst beim Besserwerden des Allgemeinzustandes. — In neuerer Zeit wird der Ikt. cat. durch eine akute seröse Hepatitis erklärt. Die Leber ist in dem Zustande unfähig, Karotin in Vitamin A zu verwandeln. Das führt zur Hemeralopie (als Differentialdiagnose zwischen mechanischem Verschluß und Parenchymschaden). Nur die cirrhotischen Leberschäden zeigen die Hemeralopie außerdem. Daß es sich um eine schwere Erkrankung des Leberparenchyms handelt, bewies der Däne *Roholm*. Bei Kranken mit Ikt. cat. gewann er durch Punktion Material zur histologischen Untersuchung.

Eppinger behauptet, daß der Ikt. cat. durch Intoxikation bakterieller Abbauprodukte zustande komme. Vom Krankheitsbeginn bis zur Gelbsucht dauere es 3 bis 10 Tage (schon durch vorhergehende Autoren festgestellt). — Als Ursache der Hepatitis vermutete E. Toxine, die sich im Fleisch paratyphuskranker Tiere entwickeln. Die Symptomatologie ist noch nicht ganz geklärt, besonders deshalb nicht, da es bestimmt einen Ikterus catarrhalis sine ictero gibt. Bestätigung findet diese Behauptung durch eine Veröffentlichung des Engländers *Weir*. W. gibt 1939 10 Fälle akuter und chronischer Leberschäden bekannt, die ohne sichtbaren Ikterus verliefen. Nach den Feststellungen *Eppingers* könnte man daraus folgern, daß zuerst der Leberschaden in einem sogenannten Ikt. cat. bestanden habe, besonders infolge der Betonung des Überganges leichter Hepatitiden in schwerere, in chronische Formen. Als Beschwerden werden angegeben Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Erbrechen, allgemeine Schwäche, Gewichtsabnahme und unbestimmte Beschwerden im Oberbauch. Das Serumbilirubin zeige geringe Erhöhung an.

Die kranke Leber verliert mehr Kalium als Natrium, wodurch es zur Wasserretention kommt.

Die Störung der Fettverdauung sei beim mechanischen Ikterus größer als beim Ikt. cat.

Der in der Gallenblasengegend beruhende Druckschmerz rühre von einem Gallenblasenödem und der serösen Durchtränkung der Leber her.

Die Stellung *Umbers* zum Ikt. cat. muß an dieser Stelle Erwähnung finden. — *Umber* sieht einen großen Teil der Fälle von Ikt. cat. als Folge einer infektiösen, durch Toxine hervorgerufenen Cholangie oder Cholangiolie, d. h., durch die entzündlich geschwollenen Gallengänge entstehe nicht immer ein mechanischer Stauungsikterus, sondern viel öfter ein solcher durch Schädigung des Lebergewebes, weshalb er die cholangitischen Prozesse auch zu den hepatischen Ikterusformen rechnet. Dabei wird eine aszendierende Infektion vom Choledochus bis zu den kleinsten Gallenwegen vermutet. Die Pathologen haben Beweise dafür, daß der Weg möglich ist, jedoch weit häufiger

ist die absteigende Infektion von der Leber her. Das Gesagte bezieht sich auf den Ikt. cat.; denn die Cholangitis und Cholangiolitis wird gesondert besprochen.

Umber hält an seiner Anschauung fest, obwohl die von *Eppinger* beschriebene Destruktion des Lebergewebes als die Hauptursache des Ikt. cat. angesehen wird; denn E. hat auch bewiesen, daß die von *Naunyn* und *Umber* angenommene Zerreißung der intrahepatischen feinen und feinsten Gallenwege durch die bei einer Cholangitis hervorgerufene Verstopfung der großen Gallenwege von seiner Theorie der „Destruktion des Lebergewebes" abgelöst werden mußte. Es liegt hier keine mechanische Zerreißung durch Stauung infolge Verschlusses der großen Gallengänge vor. Darüber ist schon berichtet worden. Das von *Umber* beschriebene anatomische Bild gibt es, auch beim Ikterus catarrhalis, es ist aber so geringfügig aufgetreten und in so wenig Fällen gefunden worden, daß es keinen Anspruch erheben kann, die Ursache der katarrhalischen Gelbsucht zu sein.

Auf den Standpunkt *Eppingers* hat sich auch neben vielen anderen z. B. *G. v. Bergmann* gestellt. Bei dem Überfliegen der Lektüre, die etwa seit 1920 über das besteht, was mit Leber und Gallenwegserkrankungen in Beziehung steht, fällt besonders auf, daß etwa von 1930 an hauptsächlich Arbeiten über Laboratoriumsergebnisse herausgekommen sind. Zweifellos auch nur eine Erscheinung, wie Jahre zuvor die vielen Abhandlungen über den epidemisch auftretenden Ikterus oder über luisch bedingten u. dgl. mehr. Die Laboratoriumsarbeit hat fraglos ganz wesentlich zur Erforschung der Pathogenese der Lebererkrankungen beigetragen — man denke z. B. an die durch im Flußwasser lebenden Spirochäten hervorgerufenen Leberkrankheiten —, aber es durfte die lange Beobachtung des Verlaufs einer Leberkrankheit nicht vernachlässigt werden; denn sie gestattet letzthin doch den Einblick in die Pathogenese. 1934 führte *v. Bergmann* als leberschädigende Noxen Abbauprodukte bei der Verdauung, bei fieberhaften Erkrankungen, bei Infektionskrankheiten, in der Schwangerschaft und bei allergischen Vorgängen an. Damit traf er die Feststellung wieder einmal, daß der Ikt. cat. oder Ikt. simplex kein scharf abgrenzbares Krankheitsbild ist. Der Schaden könne aszendieren im Sinne der Umberschen Cholangie, hämatogen über die Arterie oder in vielen Fällen (z. B. nach fettreicher Nahrung) über die Pfortader die Leber treffen. Die entstehende Krankheit wäre, da sie das „Hepaton" anginge, weder scharf als Hepatose noch als Hepatitis zu kennzeichnen. Der Übergang in Leberatrophie wird zugegeben und besonders auf die anikterischen Hepatopathien hingewiesen. Die Diagnose kann ein Rätsel bleiben, wenn man nicht an diesen Leberschaden ohne Ikterus denkt, auf den man hauptsächlich durch eine ausgiebige Anamnese kommen kann. Folgendes Beispiel sei hier erwähnt.

1921 und 1922 kamen in der Umgebung von Newyork mild verlaufende Epidemien von Ikterus vor. Eine betraf 14 Kinder einer einklassigen Schule, die Mutter zweier der Kinder und 8 Pflegerinnen eines Krankenhauses, in dem diese Frau entband. Fünf der Pflegerinnen zeigten die gleichen Krankheitserscheinungen wie alle übrigen Personen, aber keinen Ikterus. Da nur in zwei Fällen ein Lebertumor vorlag, war bei den recht unspezifischen Symptomen an eine Leberschädigung schwerlich zu denken. Nahrungsmittelinfektion konnte ausgeschlossen werden, ebenso jegliche Mikroorganismen. Die Inkubationszeit betrug etwa eine Woche, 2 bis 9 Tage nach Krankheitsbeginn trat erst die Gelbsucht auf. Große Hinfälligkeit zeigte sich auch während der Rekonvaleszenz.

v. Bergmann denkt ebenfalls an eine heredo-familiäre Komponente. Außerdem sei die initiale Lebervergrößerung auch sehr oft durch eine beginnende Fettleber hervorgerufen, die als erste Folge der Glykogenverarmung des geschädigten Organs zu wenig Beachtung finde. An Prodromalerscheinungen nennt *v. Bergmann* die gleichen wie schon angegeben.

In der Pathogenese wird „Virchows Schleimpfropftheorie" abgelehnt. — Ebenfalls die über *Eppingers* Gallethromben, da sie, wie *Eppinger* selbst einsah, erst sekundär entstehen. Neben der infektiös bedingten aszendierenden Cholangie oder Cholangiolie *Naunym-Umbers* gilt für die meisten Fälle die Destruktion des Lebergewebes nach *Eppinger*. Auch hier sollen infektiöse Noxen vorliegen, doch ist ein Unterschied zu machen gegenüber den vielen Ikterusarten, die durch irgendwelche Infektion entstehen und meist schwerere Erscheinungen hervorrufen. Außerdem wird auf die Bedeutung der Allergene verwiesen. Der reticulo-endotheliale Apparat, insbesondere der mesenchymale Anteil der Leber (Sternzellen) und die Kapillaren würden auf blutfremde Substanzen überempfindlich reagieren. Der Ikterus simplex wäre dann sehr oft primär nicht eine epitheliale Degeneration (Hepatose), sondern eine mesenchymale Reaktion (Hepatitis), eine seröse Entzündung mit folgender Destruktion des Leberparenchyms *(Eppinger)* und kapillare Exsudation.

Roholm bestätigte an Hand von 34 Aspirationsbiopsien diese Anschauung. Er fand einen diffusen Parenchymschaden mit starken, degenerativen Veränderungen. Infiltrationen zwischen den Leberzellen (Mononucleäre vermehrt). Somit das Bild diffuser Hepatitis. Ein Fall ging in akute Leberatrophie über.

F. Stroebe gibt zu, daß unter Ikt. cat. allgemein ein Krankheitsbild verstanden wird, das in keinem Sinne eine Einheit darstellt, von dem sich jeder aber doch einen Begriff machen könne. Die bekanntesten Autoren auf diesem Gebiete werden aufgeführt, ebenso die neuen Bezeichnungen, die diese für „Ikterus catarrhalis" einsetzten. Es

werden berücksichtigt *Eppingers* akute interstitielle Hepatitis mit Ikterus und deren dreifache Unterteilung in parenchymatöse, periazinöse oder cholangitische Form und Angina im Bereich der Pap. Vat. — *Adlers* ähnliche Dreiteilung in Ikt. cat. degenerativer Natur (Hepatopatie), Ikt. cat. cholangitischer Genese und Hepatose, *Umbers* cholangiogene Hepatose, *Lepehnes* Hepatitis acuta icterica u. a.

Stroebe selbst bemüht sich dann, nach Ablehnung der unzulänglichen Bezeichnung ‚Icterus catarrhalis' „akute ikterische Hepatopathie" einzusetzen. Er mag die Schwäche des Ausdruckes eingesehen haben, weil er die Gegenstimmen, die natürlich sofort laut wurden, selbst zitiert und sie als berechtigt ansieht. Daraus ist zu spüren, daß, nachdem *Rößle* und *Eppinger* ein einigermaßen klares Bild entworfen haben über die Pathologie, nun nach einer treffenden Bezeichnung für die mannigfaltigen pathologischen Erscheinungen und die schädigenden Momente gesucht wird. Als letztere werden die gleichen wie bisher angegeben. Auch der Verlauf, die Symptome, klinische und physiologische Merkmale bringen die Ergebnisse fast der gleichen Autoren wie vorliegende Arbeit.

Th. Brugsch versteht unter Ikt. cat. eine klinisch leicht verlaufende Form der Lebererkrankung, epi- und endemisch auftretend, mit unbekanntem Erreger. Zur Unterstreichung des epidemischen Auftretens werden Beispiele aus dem amerikanischen Bürgerkrieg (in dem über 40000 Mann an Gelbsucht erkrankt sein sollen), aus dem Kriege 1870/71 und dem Weltkriege erwähnt. Außerdem verweist er auf Beobachtungen an 200 innerhalb von 20 Jahren an der Klinik Halle aufgenommenen Fällen von nicht mechanisch bedingten, nicht hämolytisch und nicht als Begleiterscheinung von septischen und infektiösen Erkrankungen auftretendem Ikterus.

Gruppiert werden die Fälle in solche leichterer Art mit einem Bilirubinspiegel nicht über 8 mg/%, einer nicht länger als 21 Tage dauernden Bilirubinämie, mit Urobilinurie und positiver Brugsch-Probe; und in die Fälle syphilitischer Genese, bzw. nach Salvarsananwendung. Eine Häufung der Fälle in den Jahren 1921/22. Das 21. bis 25. Lebensjahr wurden am häufigsten betroffen. Sieht man vom syphilitischen Ikterus ab, so häufen sich die Fälle im November/Dezember, werden im Spätsommer am seltensten. Männer werden doppelt so oft befallen als Frauen, 69,5% hatten niedrigeres Sollgewicht. Präikterische Symptome fehlten bei 50% der Fälle luischer Genese, sind bei denen von hepatischem Ikterus häufiger als bei den ganz schweren Fällen. Die Hälfte zeigte Bradykardie, ein Zehntel Tachykardie. Anacidität war seltener als Hyperacidität. Die Leber war in 80% der schwereren Fälle vergrößert. Die Blutsenkung zu 75% auch der schwereren Fälle, zeigte normale Werte. Albuminurie selten. Ein hepatischer Ikterus, der kürzer als drei Wochen währt, pflegt keine Blutbilirubinwerte über 8 mg/% aufzuweisen. Bei den nicht luisch

bedingten Fällen scheinen vorausgegangene Magendarmerkrankungen, Malaria, Go. (oder Santalöl) die Disposition zum hepatischen Ikterus zu steigern.

Brugsch und *Schürer* beobachteten eine größere Epidemie bei unseren Truppen in Rumänien (Weltkrieg). Auch hier die gleichen Feststellungen wie früher von *Lindstedt* usw. angegeben.

Auch *George Blumer* führt ein ähnliches Beispiel aus den USA. an. Seit über 100 Jahren (1924) komme Ikterus in den USA. vor, und besonders 1920–23 fand eine weite Ausbreitung statt. An Truppenzusammenziehungen (nach *Ruge* ist der Ikt. cat. überhaupt eine „Militärkrankheit") schloß sich häufig eine ausgedehnte Epidemie an. Kleine Familien- oder Institutsendemien werden auch bestätigt. Von lokalen Herden aus könne es zur Verseuchung von Städten, Ländern und Staaten kommen. Herbst und Winter wären günstige Jahreszeiten dafür. 70% der Befallenen beständen aus Kindern beiderlei Geschlechts. Eine Übertragung wird durch Kontakt oder Tröpfcheninfektion angenommen, seltener durch Nahrungsmittel. Ratten wären als Überträger auszuschließen, weil man nie die Spirochäta icterohaemorrhagica fand im Stuhl, Urin, Duodenalsaft oder Blut. — *Blumer* vermutet einen noch unbekannten Erreger und nimmt an, daß der gewöhnliche, nicht fieberhafte Ikt. cat. ein „sporadischer Typ" der gleichen Erkrankung wäre.

Symptome: Plötzlicher Beginn nach 6- bis 10tägiger Inkubation mit Ohrensausen, Erbrechen, Kopf-, Rücken-, Gliederschmerzen und Fieber. Nach weiteren 4 bis 5 Tagen erst zeige sich Gelbfärbung von Haut und Skleren. Bilirubin- und Urobilinurie, oft auch Pulsbeschleunigung. Dazu fast stets ein weicher Lebertumor, seltener ein solcher der Milz.

Brugsch nimmt als Ursache eine indirekte Übertragung durch Nahrungsmittel an, gestützt durch Beobachtungen an Familien, die aus der gleichen Quelle Margarine, Schmalz, Schweinefleisch u. dgl. bezogen haben. (Der endemische Ikterus ist nach *H. Brugsch* mit dem epidemischen identisch, obwohl ein Teil der Fälle dem toxischen Ikterus ähnele.) Übergang in akute und subakute Leberatrophie, sowie in Cirrhosen werden stark hervorgehoben.

Pathologisch-anatomisch erkennt *Brugsch* die Anschauungen *Umbers* und *Eppingers* an, neigt selbst jedoch mehr zu derjenigen der Entzündung des Leberparenchyms (Hepatitis).

Zieht man aus dem Schlüsse, was der Weltkrieg und die Spanne danach bis heute auf dem Gebiet des Ikt. cat. gegenüber der Vorkriegszeit an Neuem gebracht haben, dann steht im Vordergrund die augenscheinlich klare Herausstellung der pathologisch-anatomischen Veränderungen am Lebergewebe. Etwas tiefer ist man auch in die Pathogenese hineingedrungen. Obwohl gerade da und dadurch rechte

Unordnung herrscht; denn einmal ist man noch auf der Suche nach schädigenden Noxen, zum anderen rufen die gleichen Momente unter verschiedenen Bedingungen mannigfaltige Krankheitsbilder hervor, die man benennen will und muß, was bisher vielfach mißglückt ist. Solange das pathologisch-anatomische Fundament noch nicht geliefert war, konnte man auch nicht an eine glückliche Trennung der Krankheitsbilder voneinander denken. Kliniker *(Umber* und *Eppinger)* haben den Pathologen die Arbeit zum großen Teil abgenommen, so daß man ein Stück weiter auf dem Wege der schärferen Trennung der Krankheitsbilder voneinander gekommen ist; denn da herrscht noch eine große Unordnung. Vor dem Weltkriege war es nicht anders. Heute besteht der Unterschied, daß die Forschung noch viele Ergebnisse geliefert hat, die sich zu der großen Schar der schon bestehenden hinzugesellten. So kannte man schon früher den epidemisch auftretenden Ikterus, der unter den Erscheinungen der katarrhalischen Gelbsucht verlief. Die Zahl der Fälle hat sich sehr vermehrt, besonders kurz nach dem Kriege. Einmal wird nur eine einzelne Person befallen, dann überwiegt wieder epidemisches oder endemisches Auftreten. Die letzten beiden werden hervorgerufen durch infektiöse Noxen. Nun gibt es aber eine Gelbsucht, die auch durch infektiös wirkende Stoffe hervorgerufen wird, die aber ein schweres Krankheitsgeschehen darstellt. Das ist der sog. Icterus infectiosus, auch „gravis" genannt, wozu der Ikterus bei Weilscher Krankheit rechnete. Ein Ikterus, häufig auch ein Icterus gravis, tritt im Gefolge mancher Infektionskrankheiten auf, so bei der Amöbenruhr, bei Malaria usw. — Und dann trennte man davon noch einen weiteren, durch auf dem Darm- oder Blutwege von außen zugeführte toxisch wirkenden Stoffe, dem „Icterus toxicus". Beim Morbus Basedowi, während der Schwangerschaft, sowohl bei vielen anderen Körperveränderungen, ist manchmal eine Gelbsucht, zumeist im Sinne der katarrhalischen vorhanden. Die erste Gruppe ist bereits behandelt, und zwar beim Ikt. cat., aber nur, weil man sich über die Ursache noch nicht klar ist. Sollte wirklich beispielsweise die Paratyphus-Coli-Gruppe als Erreger in Betracht kommen, dann müßte man die Fälle zum Ikterus bei Infektionskrankheiten rechnen. Verhältnismäßig wenig Beachtung fand bisher als auslösendes Moment die Allergie. Wenn man z. B. als schädliche Stoffe, Fette, Eiweiße u. dgl. vermutet — so könnte man an eine allergische Erkrankung denken; denn manche Menschen reagieren auf irgendeinen Bestandteil der Butter, der Margarine, des Schweinefleisches und Schmalzes, auf Erdbeeren, Miesmuscheln, Austern usw. mit einem Magendarmkatarrh. Diese betreffenden Personen wissen, was sie zu unterlassen haben, um ohne Beschwerden zu leben, da hilft nur Verzicht! Aber angenommen, es neigt jemand nur in ganz geringem Grade dazu, dann könnte sich unter Umständen ganz allmählich ein Schaden an der Leber herausbilden. Jedoch auch durch

einmalige oder wenige der heftigen Reaktionen. Die Entstehung der bisher aufgezählten Leberschädigungen wäre auf diese Weise sicherlich möglich.

3. Icterus gravis.

Infektionskrankheiten und Allgemeininfektionen aller Art führen oft zur Fettleber. Sie geht weit über eine alleinige Organerkrankung hinaus. Nach *van den Bergh* wird sie als Zwischenstadium von der latenten Hepatopathie zur Cirrhose angesehen. Bei besonderer Disposition führt einseitige kohlehydratreiche Kost zur Verfettung und Fettleber. (Bier in überflüssigen Mengen.) Aber auch der Funktionszustand der inneren Drüsen ist ausschlaggebend. Durch Vergiftungen kann Verfettung des Lebergewebes eintreten, aber gleichzeitig findet zumeist noch eine Nekrose in demselben statt. Dieser Zustand kann durch folgende Einwirkungen erreicht werden.

(Mikroskopisch bietet die Leber schon den Übergang zur und die Stadien der akuten Leberatrophie.)

a) Icterus toxicus.

Dem Operateur sind die Leberschäden nach Chloroformnarkose wohlbekannt. Andere Narcotica können die gleichen Schädigungen, besonders bei schon geschwächter Leber, hervorrufen. Chloroform wird heute nicht mehr in dem Maße wie früher verwandt, jedoch auch Avertin z. B. richtet die gleichen Schäden wie das Chloroform in der Leber an. — Bei der Obduktion zeigen sich Fettlebern. *Weber* und *Parkes* berichten über einen Fall, der mit Messerstichen verletzt, in Chloroformnarkose operiert wurde und starb. Die Autopsie zeigte eine akute Leberatrophie.

Es hatte sich also um eine disponierte Leber gehandelt (Alkoholschaden?), der die Chloroformdosis zu stark war.

Widal stellt bei Chloroformnarkosen von 20 bis 35 Minuten Dauer nach 24 bis 48 Stunden noch eine Leberfunktionsstörung fest. Bei Äthernarkose nach 26 Minuten und längerer Dauer, trat nach 48 Stunden die Krisis ein, die Leberfunktionsstörung hielt 2 bis 3 Tage an. Eine Stickoxyddulnarkose von 35 Min. und mehr rief für 3 bis 4 Tage den gleichen Schaden hervor.

Balkhausen fand dabei, daß Herz, Leber, Niere und andere Organe vergiftet, die Leber jedoch am stärksten geschädigt war. Leichte, reparable Vergiftungen verlaufen wie ein Ict. simplex, die totale Leberinsuffizienz dagegen, wie sie die akute Leberatrophie zeigt, ist aber auch möglich.

Williamson untersuchte an Hunden die Leberstörungen, und zwar die schwersten, mit Hypoglykämie und Harnsäure im Blut. Es stellte sich heraus, daß es zum Tode wohl eher durch Schädigung anderer Zellsysteme als des der Leber käme. Obwohl diese Gifte sicher auf die Leber einwirken, führen sie direkt nur selten zur totalen Leberinsuffizienz; denn Hypoglykämie wurde nur selten, Harnsäure im Blut öfter gefunden. Histochemisch wurden derartig veränderte Lebern (bei Pilz-, Chloroform- und Phosphorvergiftung) von *Petri* untersucht. Triglyceride (Tripalmitin, -stearin, seltener -olein) wurde herausgefunden. Die Neutralfette liegen teils frei, teils in enger Gemeinschaft mit Fettsäuren, Cholesterin und Cholesterinestern und Lipoiden zusammen. Die freien Fettsäuren bilden den Hauptbestandteil, es treten aber fast alle Fettarten des Körpers auf. In den Nekroseherden liegen wenig Fettstoffe, weil es dort nicht zur Fettbildung kommt. Bei stärkster Giftwirkung kommt es so schnell zu einem Zerfall des Zellprotoplasmas, daß größere molekulare Verbände unzerstört liegen bleiben oder als solche fortgeschafft werden. Von *Winogradow* wurde die Wirkung von Pharmaca auf die Gallenabsonderung untersucht. Chloroform, Äther und Alkohol hemmen die Gallensekretion, was Verfasser auf eine Hemmung des im Großhirn gelegenen Zentrums der Gallenabsonderung führt. Chloralhydrat bewirkt nur zeitweiliges Aussetzen, verlängert die Sekretionsdauer und vermehrt die Gesamtmenge. Veronal, Atropin, Adrenalin, Chinin, Magnesiumsulfat und Glyzerin hemmen die Sekretion.

Das Chloroform ruft primär Kreislaufstörungen, sekundär Parenchymschäden hervor. *Loeffler* prüfte das an weißen Mäusen, Ratten und Kaninchen. In Leber und Pankreas treten sofort Peristasen der Gefäße ein, bei schwächeren Dosen beginnt die Nekrose mit Peristase und Stase im Bereich der zentralen Läppchen.

Lauber und *Bersin* versuchten nun den Glykogengehalt der Leber durch fettlösliche Vitamine so zu beeinflussen, daß die Äthernarkose möglichst wenig schaden konnte. Während einer Narkose sinkt beim Kaninchen innerhalb der ersten Stunde der Glykogengehalt der Leber um 50%. Werden jedoch mehrere Tage vor der Operation Vitamin A, B_1 und D verabfolgt, dann findet nur eine Abnahme von 10 bis 15% statt. Beim Vitanmin A wird der Antagonismus zur Schilddrüse verantwortlich gemacht. Die Leberamylase wird durch Schilddrüsensekret aktiviert. Vitamin A soll nun diese Aktivierung aufheben, wodurch Glykogen eingespart wird. Ähnlich wirkt Vitamin D. Von den Autoren wird vor der Operation eine Vitamin A, B_1 oder D-Prophylaxe vorgeschlagen.

Beim Genuß mäßiger Mengen Alkohols (20 bis 60 g) fand *Bauer* beim Menschen (ohne Krankheiten) starke Vermehrung der Galaktosurie, Verschlechterung der Galaktoseassimilation, und zwar pro-

portional den zugeführten Alkoholmengen. Bei Leberkranken, besonders solchen mit akuter Parenchymschädigung, wurde eine paradoxe Reaktion festgestellt. Das heißt, im Galaktoseversuch nimmt die Galaktosurie nicht zu, sondern eher ab, wenn man größere Alkoholdosen zuführt. An Stelle des Glykogens tritt in der Leber dann Fett, was zur fettigen Degeneration führt. Eine solche liegt auch bei der Phosphorvergiftung vor. Bei Ratten trat sie aber nach Ohta nicht ein, wenn das Rückenmark in verschiedener Höhe der Brustwirbel durchtrennt wird. Das Ausbleiben beruhte nicht auf einer größeren Glykogenmenge in der Leber, sondern angeblich auf der Unterbrechung des Splanchnikusreizes und damit der Adrenalinproduktion. Dadurch sollte eine Fettwanderung verhindert werden. Wurde mit dem Phosphor auch Adrenalin verabfolgt, trat eine Fettleber auch bei Rückenmarksdurchtrennung ein. Die Fettleber blieb wiederum aus, wenn man das den Sympathicus lähmende Ergotoxin verabfolgte. Somit beruht also die Fettleberentstehung bei der Phosphorvergiftung auf einer Sympathicuswirkung, die durch Rückenmarksdurchtrennung verhindert werden kann. Der Sympathicus spielt in der Fettdissimilation eine große Rolle.

Zwei Tage nach der Einnahme von 20 g Filmaronöl und 20 g Rizinusöl entwickelte sich bei einem 18jährigen Mädchen ein Ikterus. Schmerzhafte Leberschwellung wies auf akute Leberatrophie hin, unter deren Zeichen es in vier Tagen zum Exitus kam. Bei der Obduktion fand *Gutstein* eine Lues III der Leber und eine Gravidität im letzten Monat vor. Diese Umstände sind verantwortlich für die schnelle Entwicklung zur akuten Leberatrophie zu machen.

Im Anschluß an einen Fall von Gelbsucht, der nach Einnahme von 14 Kapseln zu 0,5 g Extractum filicis maris aethereum auftrat, machte *Colombe* ein Tierexperiment. — Es zeigte sich das gleiche Resultat. Symptome wie Gallensäure im Blut, Bradykardie, Pruritus ließen *Colombe* auf eine Schädigung der Leberzellen schließen. Die Intoxikation geschieht nach Forschungen von *Colombe* meist bei Leuten, welche Lues oder Dysenterie durchgemacht haben.

Atophan bei Lebergesunden und -kranken intravenös oder als Icterosan i. m. gegeben, steigert die in gleichen Zeiträumen mit der Duodenalsonde gewonnenen Gallenmengen und ihren Bilirubingehalt, setzt den Blutbilirubingehalt herab und erhöht bei Leberkranken den Urobilingehalt von Harn und Stuhl. Innerhalb weniger Stunden wird die Leberschwellung behoben, das Hautjucken gelindert. Der Spasmus der Gallengänge wird beseitigt, bei Diabetikern die Gallenmenge herabgesetzt *(Grunenberg)*. Als Folge langdauernden Atophangebrauches bei chronischem Gelenkrheumatismus berichtet *Klinkert* über Verdauungsstörungen und Gelbsucht bei einer Patientin. Da nach *Brugsch* und *Horsters* Atophan ein Reizmittel für das Leberparenchym darstellt, kommt *Klinkert* zur Überzeugung, daß

Atophan nur mir äußerster Vorsicht gebraucht werden darf. Es wird über drei weitere Fälle berichtet, die nach Gebrauch von 160 bis 170 Tabletten Atophan ohne vorsorgliche Maßregeln ikterisch wurden.

Liedberg (Schweden) bestätigt das. Ein Arbeiter nahm ohne ärztliche Verordnung 3 Tage lang je 3 Tabletten zu 0,5 g, dann 18 Tage je 2 Tabl. zu 0,5 g, weil er an Rheuma litt. Am 22. Tage, nach 22,5 g traten Unwohlsein, Erbrechen und Gelbsucht ein. Leberschwellung lag vor. Heilung trat nach einem Monat ein. — Eine 63jährige Frau mit Polyarthritis bekam vom Arzt 3 Tage je 3 Tabl. Atochinol verordnet. Nach drei Tagen Ikterus, Lebertumor. Sie mußte es weiternehmen. Nach Erbrechen und Übelwerden Klinikaufnahme. Von da ab nach acht Wochen geheilt entlassen. — So werden 29 Fälle angeführt, von denen 11 letal verliefen. Ihre Sektion ergab akute Leberatrophie. Die schmerzlindernde Wirkung des Atophans darf nicht zu großen Dosen verleiten. Es muß darauf geachtet werden, daß nicht mehr als 2 g in 2 bis 3 Tagen gegeben werden. Darauf eine 10tägige Pause. Magenschmerzen und Übelkeit sind als Lebersymptome zu werten.

Bein bringt einen in wenigen Tagen letal endenden Fall von akuter Leberatrophie.

Ein 56jähriger Mann hatte einen Keller gereinigt, der zwei Tage zuvor mit Blausäure durchgast worden war und schlecht zu lüften ging. Die Erkrankung trat unmittelbar im Anschluß an die Reinigung auf. Es ist dies der erste berichtete Fall über akute Leberatrophie nach Blausäurevergiftung. *Bein* nimmt die von *Umber* behauptete individuelle Bereitschaft infolge Glykogenarmut an.

Ein Arbeiter verzinkte einen Behälter. In einer Pistole wurde ein Zinkdraht durch Verbrennen von Sauerstoff und Acetylen verdampft und mit komprimierter Luft zerstäubt. Der Arbeiter war durch eine schlechtsitzende Gasmaske unzulänglich geschützt. Nach der Arbeit traten Übelkeit, Unwohlsein, Erbrechen und Bewußtlosigkeit auf. — Die klinische Untersuchung ergab eine akute Herz- und Leberschädigung, letztere ging in eine chronische über. Als Grund dafür wurde von *Adler-Herzmark* unreines Acetylen, CO, CO_2, ZnO angegeben.

Es ist bekannt, daß manche Pilze Gifte enthalten. Deshalb sollen sie 2 bis 3 Minuten in siedendem Wasser bleiben, damit die Giftstoffe herausgesaugt werden und dann muß das Wasser abgegossen werden. Sonst kommt es zu Vergiftungen; denn die Pilze sollen mehrere Substanzen enthalten, die auf den Menschen vergiftend wirken. Bekannt sind die Lorchel (Helvella esculenta) und der Knollenblätterschwamm (Amanita phalloides). *P. Klemperer* konnte die Lebern von 19 Menschen mit Schwammvergiftung untersuchen. 14 Fälle boten akuten Verlauf. ($1^1/_2$ bis 5 Tage.) Bei ihnen steht im Vordergrund der Veränderungen die Verfettung der Leberzellen, die Ablagerung

kleinster Fettröpfchen in den zentralen Partien. Degenerative Veränderungen des Lebergewebes und schwere Kernschädigungen zeigten sich. Nach vier Tagen kann histologisch schon die Regeneration nachgewiesen werden. Die Bilder sollen an akute und subakute Leberatrophie erinnern. — Der Leberschaden soll nicht durch die Vergiftung direkt, sondern mehr durch dabei entstehende Stoffwechselstörungen veranlaßt werden.

An der Klinik *Umbers* wurden seit 1916 nach *Landé* 30 Fälle von Vergiftung mit Lorcheln (Helvella esculenta) beobachtet. — Dreimal das Bild eines Parenchymschadens, einmal akute Leberatrophie. Der bisher angenommene hämolytische Ikterus wird dadurch abgelehnt, da auch die übrigen, leicht verlaufenden Fälle, für eine Parenchymschädigung sprachen. Erbrechen und Durchfall gehen dem Ikterus und der Lebervergrößerung voraus. Hämoglobinurie wurde abgelehnt. Nur ein Fall bot Bilirubinurie, alle anderen Urobilinogenurie.

1920 wurde eine Art Epidemie von Ikterus nach Neosalvarsan beobachtet. Die Fälle zeigten im Gegensatz zum Ikt. cat. Schmerzen im Leib. Teilweise bestand Lebertumor. Im Urin in 80% Acidose. *Todt* berichtet pathologisch-anatomisch über fettige Degeneration der Leber mit kompensatorischer Fibrose, Atrophie und Schrumpfung. *Broidier* nahm ein Hepatorezidiv beim Frühikterus (Ict. lueticus praecox) an. Aber er verweist darauf, daß die Lues nicht mit der Lebererkrankung in direktem Zusammenhange zu stehen brauche. Eine Disposition könne ausschlaggebend sein.

Hallam beobachtete das Gleiche 1919 und 1920 an zwei Kliniken in Sheffield. Eine Woche bis vier Monate nach der letzten Injektion trat Ikterus auf.

Ein großes Material liefert *Clement-Simon*. Unter 1100 mit Salvarsan behandelten Syphilitikern fanden sich 55 Leberschäden. Die meisten Fälle wurden als toxischen, nicht als luischen Ursprungs angesehen. Man diskutierte, ob es an der intravenösen Injektion liegen könne. *Balzer* spritzte intramuskulär und sah keinen Schaden. *Kraus* führte die Ikterusfälle nach Salvarsan auf die Kriegsunterernährung zurück. Gerade im Hungerzustand werde die Leber weitgehendst verändert und außerdem durch parenterale Eiweißzufuhr eine Steigerung der vitalen Autolyse bedingt.

Falkenhausen spricht von einer Ikterusbereitschaft der Leber.

Eine Salvarsanschädigung der Leber auf dem Boden einer Malaria beschrieb *Wechselmann* an Hand von zwei Fällen. Chiningaben ließen den Ikterus abklingen. Somit muß man auch nach einer Malaria fahnden.

b) Endokrine Störungen und Leberschaden.

Recht wenig erforscht ist die Beteiligung der endokrinen Drüsen an den Leberfunktionsstörungen. Den Einfluß der Schilddrüse er-

forschte *Pollak*. Die Beziehung zwischen Schilddrüse und Leber kennzeichnete er derart, daß Schilddrüsenstörungen infolge der Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels auch Leberfunktionsstörungen hervorrufen, was er an drei Fällen bei Kindern nachweisen konnte.

Wesentlich besseren Einblick gewann *Yonmanns* mit seinen 44 Fällen von Thyriotoxikose. Die Leberfunktion beobachtete er mit der Phenoltetrachlorphthaleinmethode, der Lävulosebelastung und der Vidalschen Hämoklasie. Auch der Bilirubinspiegel des Serums wurde bestimmt. 50% der Thyreotoxikosen zeigten eine Verminderung der Leberfunktion und damit eine Leberinsuffizienz, eine Hepatargie. Und die Hepatargie ist der Ausdruck der Schwäche des Leberzellgewebes. Diese kann als zufällige Komplikation beim Morbus Basedow vorkommen, aber auch als Folge toxischer Einflüsse des Hyperthyreodismus.

Aßmann zufolge handelte es sich dabei immer um eine ernste Komplikation, die manchmal unter dem Bilde der akuten Leberatrophie verläuft, auch Heilungen treten ein wie selbstverständlich der Übergang in die Cirrhose. — *Raab* bringt die gleiche Ansicht bei der Schilderung eines Falles, der in subakute Leberatrophie ausging. Alle derartigen Fälle der Literatur hätten mit dem Exitus geendet.

Somit bedeutet Gelbsucht beim Morbus Basedow eine ernste Prognose!

Wie jedes Toxin fettige Degeneration der Leber herbeiführt, so auch die Thyreotoxikose, was *Wegelin* im Tierversuch bewies. Auch hier ist der Ablauf der gleiche: Glykogenschwund, fettige Infiltration und Degeneration, Nekrose, Atrophie, cirrhotische Veränderungen. An der Leberzelle selbst stellte er zentrolobuläre Atrophie derselben, perikapilläres Ödem, Proliferation der Endothelzellen und der Fibroblasten fest. Dieser Ansicht schließt sich *Chiray* (Paris) an. Auch *Retzlaff* suchte diese und die später zu schildernde Ansicht *Rößles* zu stützen an Hand von 10 Fällen der Literatur und 4 eigenen. Die Verfasserin weist ferner darauf hin (350 Fälle der letzten Jahre vor 1936), daß mit der Häufigkeit der Urobilin- und Urobilinogen-Ausscheidung die Schwere der Erkrankung zunimmt, was nicht unbedingt die Prognose trüben soll.

Rößle ist als erster etwas tiefer in die Pathogenese eingedrungen. Er fand (24 Fälle) bei Basedow-Kranken häufig Leberveränderungen, die nur für diese Krankheit charakteristisch sind. Es finden sich häufig Leberveränderungen, die zum Bilde der akuten oder subakuten Leberatrophie gehören. Der Prozeß geht einher mit herdförmigen Kapillarerweiterungen und -veränderungen, die zum Bilde einer serösen Hepatitis führen. Die im Bereich der Gefäßschädigung befindlichen

Leberzellbalken gehen zugrunde unter Bildung einer Sklerose, und zwar durch Entstehung von Fibrillen, die sich ohne Ausbildung größerer Narben in den durch Untergang der Leberzellen entstehenden Spalten dem Gewebsdruck entsprechend ordnen. Faserbildende Zellen, wie Fibroblasten oder Endothelien, spielen bei ihrer Entstehung keine Rolle. Die beobachteten Prozesse konnten bei genügender Kenntnis der Einzelheiten von einer Stauungscirrhose abgegrenzt werden. Vielfach findet man auch alte oder rezidivierende Veränderungen, die besonders subkapsulär sitzen, aber unmittelbar unter der Kapsel häufig eine Schicht von unzerstörten Leberzellen stehenlassen. Runzliche Leberoberfläche. Die Schübe scheinen mit den Verschlimmerungen der Thyreotoxikose einherzugehen, wofür das häufige Vorkommen alter Veränderungen spricht. Diese Kranken haben bereits thyreotoxische Selbstvergiftungen mitgemacht. Nach diesen Befunden ist es sicher, daß das kreisende Schilddrüsensekret beim Basedow ein ausgesprochenes Lebergift ist. Die Hyperämie der Kapillaren wurde von *Wegelin* auf kardiale Ursachen zurückgeführt, was *Zeldenrust* und *van Beek* bestätigten. Zugegeben wurde von ihnen die Leberzellatrophie und albuminöse oder fettige Entartung. Betont wird die kardiale Stauung, wogegen *Rößles* „seröse Hepatitis" abgelehnt wurde. Die wechselnde Induration wurde durch ungleichmäßige Stauung infolge unterschiedlicher Kapillarfüllung erklärt. Abgesehen von dem bekannten Glykogenschwund, sind bisher bei der Basedowschen Erkrankung keine kennzeichnenden Befunde der Leber bekannt geworden. Die wiederholt beschriebenen gewöhnlichen und fortschreitenden Entzündungen der Leber hält *Rößle* für selten. Die Angabe, daß häufig Stauungslebern vorlägen, wird von ihm als irrig bezeichnet. Der Tod bei der Basedowschen Krankheit sei in vielen Fällen ein Lebertod infolge Versagens der nötigen Entgiftung der Thyreotoxine.

Außerdem seien schwere Leberveränderungen nachweisbar, von denen nicht verständlich erscheine, daß sie so lange übersehen, bzw. verkannt wurden. Sie beständen in einer Atrophie, die der akuten Atrophie verwandt wäre. Histologisch zeigten sie eine Dissoziation der Leberepithelien, die als spezifische Leberzellvergiftung zu deuten wäre. Im Endstadium bestünde jedenfalls Lebersklerose. Vielmehr als bisher müßte man die Leber beim Morbus Basedow in den Mittelpunkt der krankhaften Vorgänge der Prognose und Therapie stellen.

Parturier stellte nach Exstirpation der Nebenschilddrüsen histologisch zentro-lobuläre Leberzellschädigungen fest. Die Neigung der Leberkranken zu Spasmen der glatten Muskulatur und psychischen Störungen deutete P. als Ausdruck verminderter Epithelkörperchenfunktion.

c) Schwangerschaft und Leberschaden.

Die zyklische Tätigkeit der weiblichen Keimdrüsen wirkt über das vegetative Nervensystem sicherlich auf den Stoffwechsel der Leber ein. Wie alle innersekretorischen Drüsen, so stehen offenbar auch Leber und Ovarien in Wechselwirkung zueinander. Bei 18 von 22 leberkranken Patientinnen wurde durch Versuche von *Parturier* die enge Zusammenarbeit von Leber und Eierstöcken bewiesen. — Bei Leberkranken trat so erst eine Besserung ein, nachdem Ovarialpräparate verabfolgt waren, oder das Genitale behandelt worden war. Umgekehrt war bei Patientinnen mit ovariellen Ausfallserscheinungen, z. B. Menstruationsstörungen, erst nach zusätzlicher Leberbehandlung ein therapeutischer Erfolg vorhanden. Diese Veränderungen können einmal nur durch die Ovarialtätigkeit, zum andern auch durch die Schwangerschaft bedingt sein. Die Ansichten über die Schwangerschaftsleber gehen etwas auseinander. Eine ausgesprochene Schwangerschaftsleber erschloß *Walthard* aus dem Bestehen von Hyperglykämie, verzögertem und herabgesetztem Speicherungsvermögen einer i. v. zugeführten 5,4%igen Glukose- oder Lävuloselösung gegenüber einem verminderten Anstieg des Blutzuckerwertes nach subkutaner Injektion von 0,3 oder 0,75 mg Adrenalin und einem erhöhten Urobilingehalt des Harns, den es nur kurze Zeit vor, während und nach der Entbindung gibt. Bei der Eklampsie ist der Nüchternblutzuckerwert, unabhängig von der Zahl der Anfälle, besonders stark erhöht. Intravenös injizierter Zucker schwindet sehr langsam aus dem Blut. Der Rest-N des Blutes, der in normalen Schwangerschaften nicht erhöht ist, erreicht hohe Werte. Während der Austreibungsperiode fand *Walthard jun.* einen Anstieg des Blutzuckergehaltes gegenüber der übrigen Schwangerschaft und zum Wochenbett. Ebenso steigt der Nüchternblutzuckerwert. — Alle diese Befunde und die folgenden sprechen für eine Schädigung der Leberfunktion. — 74 gesunde Schwangere, meist im letzten Monat der Gravidität, wurden auf Symptome von Leberschädigungen von *Crainicianu* untersucht. In 20% der Fälle ergab die Urinuntersuchung Zeichen von Gallenretention. Die Fälle von einfachem oder schwerem Ikterus im Verlaufe der Schwangerschaft sind nur als höhere Grade dieser so häufig zu beobachtenden latenten Leberinsuffizienz aufzufassen. Während der Schwangerschaft sollte von Zeit zu Zeit die Leberfunktion geprüft werden. Jede die Leber treffende Schädlichkeit ist zu vermeiden, insbesondere die Chloroformnarkose.

Stickoxydul-Sauerstoff-Mischung ist hier den anderen Narkosemitteln vorzuziehen.

Eine Gravida im 7. Monat erkrankte mit Kopfschmerz, Dyspnoe ohne nachweisbare Ursache, Tachykardie, epigastrischen Schmerzen und unmittelbarem Erbrechen. Urobilinurie. Unvollständige Harn-

stoffbildung. Die Autopsie ergab nach *Labé* mikroskopisch nachweisbare Degenerationen in der Leber von Mutter und Foet. Ein zweiter, ähnlicher Fall ging in Heilung über.

Hetenyi bezweifelte derartige Erscheinungen, da seinen Ergebnissen nach an 43 Schwangeren mit den klinischen Methoden keine Verminderung der Leberfunktion in der Schwangerschaft nachzuweisen ist. Keine erhöhten Serumbilirubinwerte in der Gravidität fand *Nürnberger,* wenn er auch Ausnahmen zugibt.

Icterus e graviditate, oft zusammen mit Eklampsie zu finden, deutet auf eine ungünstige Prognose.

Wie bei *Walthard,* so wird auch hier eine positive Lävulosurie nach der Gabe von 70 g Lävulose nach einer Stunde bei Graviden zugegeben, was normalerweise nicht der Fall ist. Bei der Eklampsie jedoch findet sich auch nach *Oppenheimer* stets eine Schädigung der Leber bei der Autopsie, sowohl bei der Nieren-, als auch bei der Lebereklampsie. Ikterus ist hierbei selten zu beobachten. Daß die Leber durch Chloroformnarkose oder Chloralhydratgaben geschädigt worden war, wurde ausgeschlossen. Das Material der Frankfurter Frauenklinik bot in 10 Jahren 142 Eklampsien mit 14maligem Ikterus, woran 2 starben, das sind 14,3%. Die Mortalität an Eklampsie betrug 19,7%. Also ist eine Leberkomplikation gar nicht von vornherein infaust. Davon waren noch 6 leichte Ikterusfälle, zieht man sie ab, dann stehen 22% Mortalität bei Gelbsucht und Eklampsie gegen 19,7% bei einfacher Eklampsie. Für den Leberschaden machte *Fischler* eine im Blute kreisende Noxe verantwortlich. Die mikroskopisch sichtbaren, scharf umschriebenen Nekrosen in der intermediären oder periportalen Zone zeigten teils keine reaktive Erscheinungen, teils Hämorrhagien, leukozytäre oder lymphozytäre Infiltration. Abszeßartige Herde können entstehen. Fett fand sich in diesen Herden fast nie. Kohlehydratmangel wird dafür verantwortlich gemacht, der einen Locus minoris resistentiae bildet. Immerhin muß man erwägen, ob dieser Schaden nicht ohne Schwangerschaftsunterbrechung zu beheben ist, worauf *Rißmann* hinweist. Die wirklich durch Eklampsie bedingten Leberschäden untersuchten *Dietel* und *Polak.*

29 Frauen standen zur Verfügung, bei denen die Eklampsie 6 Monate bis 9 Jahre zurücklag. Die Lävuloseprobe verlief in 41,4% pathologisch, die Bilirubinprobe in 42%, die Kongorotprobe in 77,8%.

Lange Zeit, vielleicht irreparabel, bestehen bei der Eklampsie Hepatopathien, die latent werden. Der subjektive Ausdruck dafür sind Mattigkeit, Kopfschmerzen, Druck im Epigastrium und Brechreiz.

Way unterbrach im 9. Monat ohne Eklampsie bei akuter Leberatrophie (Leucin und Tyrosin im Harn) durch Sectio caesarea. Die Hepatitis schwand sofort.

Carnot unterscheidet vier Arten der Leberschädigung bei Schwangeren:

1. Infektiöse Leber-Nieren-Schädigung bei Schwangeren,
2. Schwerer Schwangerschaftsikterus,
3. Schwerer Ikterus ohne bekannte Ursachen.
4. Hereditäre und familiäre Fälle von Schwangerschaftsikterus.

Für die erste Gruppe bringt er einen Fall.

Eine Schwangere im 4. Monat stirbt 40 Tage nach einem Abtreibungsversuch. Die Autopsie zeigt Leberatrophie (630 g) und Schaden des tubulären Nierenapparates. Die Schwangerschaft wird als primäre Ursache angesehen. (Ist es aber nicht vielleicht die Giftwirkung des Abtreibungsmittels?).

Vier Fälle von puerperaler Gelbsucht bringt *Grant*. — Eine Patientin kam im Koma hepaticum ad exitum. Befund: Akute Leberatrophie, vielleicht durch Chloroformnarkose.

In einem Fall wurde die toxische Schädigung des Lebergewebes durch Scharlach angenommen. *Grant* lehnt einen Ikt. cat. ab und ist für eine diffuse toxische Parenchymerkrankung der Leber.

d) Die Diabetikerleber.

Hat man die Kohlehydrattoleranzgrenze beim Diabetiker festgestellt, dann bleibt er über längere Zeit auf eine geringe Menge eingestellt. Besitzt eine Diabetikerleber von vornherein schon einen Parenchymschaden, oder entsteht ein solcher infolge der verminderten Resistenz einer glykogenarmen Diabetikerleber z. B. durch Intoxikation, hervorgerufen durch nicht normale Abbauprodukte des Stoffwechsels, dann kann leicht ein Ikterus auftreten als Symptom des Leberschadens. Hinzu kommen noch die gleichen Ursachen wie beim Nichtdiabetiker. *Bade* warnt deshalb im Hinblick auf die so gefährdete Leber vor übertriebener Kohlehydratbeschränkung in der Diabetesdiät.

4. Leberschäden bei Infektionskrankheiten und Sepsis.

Bei Infektionskrankheiten und allgemeiner Infektion gewinnt das aktive Mesenchym, zu dem die Kupfferschen Sternzellen des retikulo endothelialen Systems gehören, als Ort der Immunkörperbildung besondere Bedeutung. *(Siegmund.)*

Außerdem besitzt die Leber das für die Verdauungstätigkeit größte Bindegewebs- und Blutgefäßsystem. Nach *Rößle* zeigt dieses bei der Entzündung eine gesteigerte Verdauungstätigkeit und ist damit bei Allgemeininfektionen ein besonderer Reaktionsort, besonders

beim Aufnehmen von Keimen. Das epitheliale Mesenchym wird insofern betroffen, als es bei Infektionen zum Fiebern kommt, und die Leber ist besonders infolge vermehrter Oxydationsvorgänge stark am Krankheitsgeschehen des Organismus beteiligt. Kohlehydratassimilation, Fettsäureabbau und exkretorische Funktion (Bilirubin) leiden darunter. Zur Erkennung des Leberschadens, an dem man bei derartigen Erkrankungen als mögliche Komplikation denken muß, führt einmal die Urobiliurie, welche besonders stark zu sein pflegt. Die Schädigung erfolgt sowohl durch die auf dem Blutwege in die Leber eindringenden Bakterien selbst, ist aber auch möglich nur durch deren Toxine, wie das *Bittorf* und von *Falkenhausen* für die Hepatitis gastrointestinalen Ursprungs annahmen. — Im Sommer 1920 beobachteten die Autoren, wohl als Folge der Hungerblockade, jene charakteristische Lebererkrankung hauptsächlich an Männern im Alter von 25 bis 48 Jahren. Seit Wochen oder Monaten bestand Appetitlosigkeit, Druckgefühl im Leibe nach dem Essen, unregelmäßiger Stuhlgang, Gewichtsabnahme. Bei den elenden Patienten fand sich eine gleichmäßige Vergrößerung der glatten, bis vier Querfinger unter den Rippenbogen reichenden, wenig druckempfindlichen Leber. Dabei meist keine Milzschwellung. Keine Urobilinurie, kein Ikterus. Im Magen selbst herabgesetzte Säurewerte bis zur Achylie. Die Lävuloseprobe positiv. Unter Pepsin-Salzsäure und Regelung der Ernährung trat Heilung ein. Es handelte sich um eine Leberschwellung und -schädigung auf Grund gastro-intestinaler Störungen ähnlich der von *Minkowski* beschriebenen „leichten, diffusen Hepatitis", die nicht mit den Formen der chronisch-rezidivierenden Cholangitis verwechselt werden darf. Möglicherweise ist diese intestinale Leberschädigung auch die Grundlage des sogenannten Ikt. cat., bei dem ja uach die Lävulose- und Galaktoseprobe positiv ausfallen, in Kombination mit einem katarrhalischen Verschluß des Choledochus oder der Papilla Vateri. — Außerdem ist noch die Autointoxikation infolge des beim akuten Infekt auftretenden vermehrten Eiweißzerfalls möglich, die auch auf das Zustandekommen einer Leberschädigung auf allergischer Grundlage schließen läßt.

a) Ikterus typhosus, bzw. paratyphosus.

Der typhöse oder paratyphöse Ikterus stellt nach *Sacquépée* ein richtiges Äquivalent der klassischen Typhus- oder Paratyphusinfektion dar. Er gibt eine gute Prognose und ist bei den klinisch ausgesprochen deutlichsten Fällen selten. Sein Nachweis erfolgt durch das klinische Bild, bakteriologisch, epidemieologisch oder auf tierexperimentellem Wege. Unter zwei Umständen entwickelt er sich hauptsächlich: Wenn die Infektion durch einen mit besonderen (ikterogenen) Eigenschaften begatteten Keim erfolgt, oder andererseits, wenn die Infektion einen Organismus befällt, der sich nur im Zustande

halber Immunität befindet, (lange zurückliegender Typhus, oder längst vergangene Schutzimpfung u. dgl.). Bei völliger Immunität kommt es nicht zur Infektion mit oder ohne Ikterus. Bei fehlender Immuität allerdings zu schwerem klinischem Verlauf, wobei Ikterus selten ist.

Garnier und *Reilly* lehnen häufiges Auftreten der Leberschädigung infolge Typhus oder Paratyphus deshalb ab, weil die Typhusgruppe nicht in die Gruppe der Ikterus erzeugenden Bazillen gehören. Es sollen ihnen wichtige Eigenschaften der Erreger des infektiösen Ikterus fehlen. Falls man doch welche im Blute Leberkranker findet, so hätten sie für den Leberschaden nur sekundäre Bedeutung.

Mazzei bestärkte diese Auffassung durch einen Befund an einem Typhuskranken, bei dem die Agglutinationsprobe kein eindeutiges Resultat ergab.

Costa und *Troisier* lehnten 1924 bei der Beschreibung einer Ikterusepidemie im Jahre 1916 unter Senegalnegern die Typhus- und Paratyphusgruppen ab. 1927 fanden sie bei 4 von 7 aus Syrien zurückgekehrten Soldaten fieberhaften Ikterus und züchteten aus deren Blut einen atypischen Erreger der Paratyphus-A-Gruppe, bei dem sich die H_2S-Bildung zeigte. — Eine gleiche Epidemie wurde von *M. Nicolle* 1917 im Orient beobachtet. In dieselbe Richtung weist *Fraser*. Eine Epidemie mit dem Charakter des Ikt. cat. trat unter 600 Studenten auf. Es wurden nur die Personen betroffen, die vom gleichen Quellwasser getrunken hatten. Unter Gastroenteritis mit Fieber und Durchfall kam es zur Leberfunktionsstörung, die sich wie beim Ikt. simplex nachweisen ließ. Alle Erkrankten wiesen einen erhöhten Agglutinationstiter gegenüber Bazillen der Paratyphusgruppe auf. Ebenfalls fand *Posselt* bei Untersuchungen von Leber- und Gallenblasenkranken beide Paratyphusgruppen vertreten, hämatogene Infektion und Neigung zur Dauerausscheidung wurde angenommen. Häufiiger allerdings wäre der Bacillus coli nachweisbar. Zuweilen wurden Leberabszesse beobachtet. Die Erreger der infektiösen epidemischen Leberkrankheiten rufen oft ein und dasselbe Krankheitsbild hervor, sind aber selbst grundsätzlich voneinander unterschieden. Schon die Typhus- und Paratyphusgruppen zeigen dies an. Beide Erreger können mit Wasser und Nahrungsmitteln in den menschlichen Körper gelangen. Doch nicht immer sind nur sie es, die bei sogenannten Nahrungsmittelvergiftungen als Ursache der Leberfunktionsstörung zu kennzeichnen sind. *Huber* beschrieb 1920 den subakuten Verlauf einer Leberatrophie, die sich nach dem Genuß schlechtgewordener Ölsardinen einstellte. Hierbei trat intensive Gelbsucht mit Erbrechen, aber ohne Schmerzen und Fieber auf, begleitet von hochgradigem Ascites (Hemmung der Blutzirkulation durch Widerstände innerhalb der Acini wurde angenommen, dagegen kein Pfortaderverschluß,

und dadurch Verlegung des Gallenabflusses in den Darm), hellem Stuhl, Polyglobulie, hohem Hämoglobinwert und Eosinophilie. (Könnte es sich hier nicht um Eiweißzerfallsprodukte oder dgl. handeln und um dadurch ausgelöste allergische Reaktionen?) Durch Entlastung der Zirkulation und Bauchdrainage wurde Besserung erzielt. Die Heilung erschien fraglich; denn es handelte sich um eine Leberatrophie.

Interessante Untersuchungen und Ergebnisse zeitigte *Andersen* 1940. In Dänemark war unter der ländlichen Bevölkerung besonders zur Zeit des Schlachtens, eine epidemisch auftretende Leberfunktionsstörung beobachtet worden. In der Stadt nur, wenn Schweinefleisch vom Lande hereingelangte. Dasjenige der städt. Schlachthöfe rief nur ganz selten derartige Erscheinungen hervor. Die Schweine wurden untersucht, und es fand sich eine Hepatitis infektiöser Natur, welche mit dem Futter auf andere Schweine übertragen werden konnte. Es wurden Schweine mit 50 bis 100 ccm Duodenalsaft hepatitiskranker Menschen gefüttert. In 21 Fällen wurde beim Schwein ein Leberleiden hervorgerufen, welches der beim Schwein spontan vorkommenden Erkrankung entsprach (mikroskopische Bestätigung). Ratten machte man als Ursache der Schweinehepatitis verantwortlich. Die Infektion der Schweine gelingt aber nur, wenn sie leicht unterernährt sind — eine Parallele zur menschlichen Pathologie! — Im Städt. Krankenhaus Kopenhagen behandelte *Th. Andersen* von 1938 ab 50 Patienten mit Hepatitis. 32 davon zeigten herabgesetzte Widerstandskraft (Diabetes (2), salvarsan behandelte Lues (2), Müdigkeit und Gewichtsabnahme (6), Erkältung, Angina oder Grippe, Pneumonie (9), Lues, Go. (7), Gravidität (3). Das Schwein hat damit eine der menschlichen Hepatitis ähnliche Krankheit. Statistische Untersuchungen machen beim Menschen eine alimentäre Infektion wahrscheinlich. Somit mag die Schweinehepatitis eine der Ursachen von der des Menschen sein. Die Hepatitis epidemica beim Menschen ließ sich etwas reduzieren durch bessere Beobachtung der Fälle mit Gelbsucht beim Schwein. Auf dem Lande geschah das nicht in dem Maße wie bei der Bevölkerung der Städte, weil die Kontrolle in den Schlachthöfen besser ist. (*Eppinger* überprüfte diese Theorie und stellte die gleichen Versuche wie *Andersen* an. Er konnte die Ergebnisse des Dänen nicht bestätigen und lehnt deshalb die Anschauung von *Andersen* ab.) — Die beim Typhus und Paratyphus, sowie bei der Nahrungsmittelvergiftung durch anderweitige Intoxikationen hervorgerufenen Leberschäden konnten ebensogut unter dem Kapitel des Ikt. simplex (cat.) oder des Ikt. gravis abgehandelt werden. Da diesen verschiedenen Krankheitsverläufen teilweise eine Ursache zugrunde liegen zu schien, wurde der dadurch erzielten besseren Übersicht wegen die altgewohnte Einteilung beibehalten. — Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der Amöbenhepatitis. Ein nicht so seltenes Krankheitsbild ist die dysenterische Infektion der Leber und der

Gallenwege, sowohl durch Amöben- als durch bazilläre Ruhr. Weit weniger ist das von den Vibrissen der Cholera bekannt, die sich *(Posselt)* gerne in der Gallenblase ansiedeln und von da aus aufsteigend die Leber durch Geschwürsbildung wie bei den dysenterischen Erkrankungen schädigen. Meist bilden sie sich erst im Anschluß an die Dysenterie. Das Bild ist oft recht uncharakteristisch, da der Zustand einer septischen Allgemeininfektion vorzuliegen scheint. Leichter diagnostizierbar sind natürlich die Fälle, bei denen der Abszeß bis an die Leberoberfläche reicht. Örtliche Zeichen sind: Lebervergrößerung, spontane und Druckschmerzhafigkeit der Leber, in die rechte Schulter ausstrahlende Schmerzen vom N-Phrenicus her, lokale peritonitische und pleuritische Schmerzen. Da diese Erscheinungen fehlen können, muß man bei Menschen mit septischem Krankheitsbild, die in den Tropen waren oder eine Dysenterie durchgemacht haben, an eine derartige spezifische Lebererkrankung denken. Differentialdiagnostisch sind nach *Fischer* zu berücksichtigen: Cholezystitis, Cholangitis, Malaria (Temperatur und örtliche Symptome), Tumor der Leber (Inappetenz, Abmagerung, Hyperacidität). *Fischer* betont, daß der Amöbennachweis im Stuhl mit galletreibenden Mitteln (Karlsbadersalz) nur selten gelingt.

Akute, subakute und chronische Hepatitiden unterscheidet *Sorge* bei den Dysenterieamöbeninfektionen, die teils eitriger, teils nichteitriger Natur sind. Die Prädisposition der Leber spielt nach *Sorge* eine große Rolle. Von ihm werden 7 Fälle beschrieben, von denen 5 an chronischem Alkoholismus und 3 weitere an Malaria litten.

Die weitere Besprechung der Abszesse bei Amöbenhepatitis erfolgt im Kapitel: Leberabszesse.

b) Tuberkulose und Leberschaden.

Bei akut fortschreitender Lungentuberkulose ist auf dem Blutwege über die Arteria hepatica und die Vena portae, auf dem Lymphwege vom Darm oder retrograd von der Lunge aus die Möglichkeit einer miliaren Aussaat in die Leber gegeben und damit beginnt die Hepatitis. — Die Entstehung des miliaren Lebertuberkels läßt sich, wie jede andere entzündliche Krankheit in Gewebsschädigung, Zirkulationsstörung und Gewebswucherung gliedern. Dem Eindringen der Bazillen folgt die Gewebsschädigung, die Nekrose des Leberparenchyms im intraacinösen Tuberkel. Dort entsteht die Nekrose und greift um sich. Kapillarerweiterung der Umgebung setzt ein, ferner Leuko- und Erythrozytenansammlung, Fibrinausscheidung. Dem Stadium folgt die produktive Entzündung, durch epitheloide Zellen eingeleitet (Derivate der Kapillarendothelien?). Bleiben die Gitterfasern bestehen, dann bilden sie das retikuläre Gerüst des Tuberkels. Spätere kollagene Imprägnatisation ist ihnen vorbehalten.

Dann setzt erneut die Entzündung ein. Und so kann das Geschehen mehrmals ablaufen, bis die narbige Umwandlung vielleicht folgt. Für die später erworbene Tbc. ist die Leber nicht der Sitz des Primärkomplexes, sondern höchstens der Reaktionsort *(Schleussing)*. Bei Neugeborenen mit tuberkulosekranker Mutter kann es deshalb der Fall sein, weil die Leber als erster Ansiedlungsort zu betrachten ist *(Nordmann)*, was bei einem 113 Tage alten Kinde nachgewiesen wurde.

Die Dysfunktionen der Leber können sowohl klinisch, als auch durch Funktionsprüfungen erfaßt werden. Unter 63 Fällen von Lungentuberkulose fand *Gontzea* folgende pathologische Veränderungen: Galaktos-, Urobilinogenurie, Bilirubinämie, gestörten Wasserstoffwechsel. Die exsudative Form der Lungentuberkulose zeigt die häufigsten und schwersten Leberfunktionsstörungen. Dadurch wird die Gesamt- oder Teilfunktion der Leber gestört. Umgekehrt kann z. B. infolge von immer wieder auftretendem Ikt. cat. in Rückbildung begriffene Lungentuberkulose zum Aufflackern gebracht werden. *Trautwein* führt das auf die Schädigung des retikulo-endothelialen Systems der Leber infolge der Intoxikation durch den Lungenprozeß zurück.

Durch scheinbare miliare Hämorrhagien kommt es bei schweren Phthisen manchmal zur Peliosis hepatis. Es liegen dabei keine Hämorrhagien *(Grätzer)* sondern lokale Stauungen einzelner Gefäßabschnitte vor, welche bedingt sind durch Wandveränderungen im Gebiete der Lebervenen, einhergehend mit entzündlichen Infiltrationen, durch die Tbc. veranlaßt. Die Zentralvenen können bis zur völligen Obliteration geführt werden. Verdünnung der gesamten Gefäßabschnitte tritt ein, die Gefäßendothelien gehen zugrunde, wodurch das Bild der Hämorrhagie entsteht. An Hand von drei Fällen, die zur Sektion kamen, konnte *Senf* die Peliosis hepatis erklären. Es besteht ein Zusammenhang von Blutungsherden und Nekrosen derart, daß an Stelle der peripher sich ausbreitenden Nekrose ein Peliosisherd tritt. (Die Peliosis wird nicht nur bei der Tbc. beobachtet.) Die Entstehung der Blutungsherde ist einmal durch Einfließen von Kapillarblut in die wenig Widerstand leistenden Nekroseinseln zu erklären, sowie zweitens durch plötzliche mehrfache Druckerhöhung im Lebervenengebiet (Hustenstöße, Tenesmen). Die Ausheilung kann bei kleinen Blutungsherden zur glatten Vernarbung führen, während bei Blutungsräumen größerer Ausdehnung narbige Wandbildungen entstehen. Blutgefäßmißbildungen anderer Organe haben mit den morphologischen Befunden bei der Peliosis keinen Zusammenhang.

Im Verlaufe dieser Erkrankung kann es schon bei leichter Tuberkulose innerhalb vier Wochen zur Amyloidablagerung in der Media der interacinösen Arterien, sowie im Bindegewebe derselben, der

größeren Arterienäste, der Zentralvenen und der Vena portae kommen, außerdem im sogenannten Disseschen Raum. (In der Umgebung der intraacinösen Kapillaren zwischen Endothel und Leberzellbalken.) Leberzellen und Gallengänge der im Schnitt glasig erscheinenden Speckleber bleiben frei. Sie können nur durch Druck atrophieren. (*Schrank* beobachtete, daß sich die schweren Amyloidfälle im Vergleich zur Vorkriegszeit (1911–13) in der Zeit nach dem Kriege (1919 bis 1922) um 0,33% vermehrt haben. In der Vorkriegszeit wurde nur einmal das Durchschnittsgewicht von 1400 bis 1600 g überschritten, während die Nachkriegsjahre 7 Amyloidosen mit Gewichten von 2010 bis 3220 g brachten, und zwar immer bei Tbc. Wenn man etwas auf die Hungerblockade zurückführen kann, dann wohl diese Erscheinung; denn ein schlecht genährter Phthisiker besitzt besonders eine leicht zu schädigende Leber.)

c) Leberschaden bei Scharlach-Angina.

Ikterus in der 1. bis 3. Woche bei Scharlach bedeutet keine bösartige Komplikation.

Schottmüller berichtete 1931 über 5 Fälle von Hepatitis bei an Scharlach erkrankten Kindern, wobei Gelbsucht nur einmal auftrat. Sch. lehnte die Mitbeteiligung der Leber als spezifisches Zeichen bei jedem toxischen Scharlach ab, da bei jeder schweren Infektionskrankheit Leberfunktionsstörungen auftreten könnten. — *Fahr* wies nun nach, daß die Leberveränderungen nicht durch Streptokokken, sondern durch Gewebsveränderungen im Sinne der Allergie und Anaphylaxie zustande kämen. Bei der Autopsie von Scharlachkranken mit Leberkomplikationen fand er kleine Infiltrate um die Glissonsche Kapsel herum, wie bei vielen Infektionskrankheiten. Wallartige Infiltrate um die kleinen Gallengänge herum betrachtete er als hämatogene, toxisch bedingte Entzündungen von nicht spezifischem Charakter, sondern als allergische Phänomene, hervorgerufen nicht durch einen Scharlach-Streptococcus, sondern durch Streptokokken ganz allgemein. Daß eine Leberschädigung vorliegt bei Symptomen, die bei Scharlach auf die Leber hinweisen, schloß *Nürnberger* aus der Urobilinurie in 90% der Scharlachfälle, die er untersuchen konnte. — Vom November 1938 bis Januar 1939 wurden von *Wisch* zwei Fälle von Ikterus bei Scharlach beobachtet. Im ersten Falle bei einem 29jährigen Mann Scharlach mit Schluckbeschwerden, hohem Fieber, Erbrechen, Übelkeit, Mattigkeit, Exanthem.

Leber und Gallenblase waren seither gesund. Plötzlich subikterische Hautverfärbung, geringe Leukozytose, Leukopenie, Linksverschiebung ohne Eosinophilie, bierbrauner Urin, Bilirubin positiv, Urobilinogen vermehrt, Urobilin negativ. Acholischer Stuhl, keine Bradykardie, sondern Scharlach-Tachykardie. In den folgenden Tagen

Lebertumor, Bilirubinämie (4,6 mg%), Unruhe, Inappetenz, Hautjucken. Nach einer Woche bei Schonkost alter Status mit Übergang in ein Scharlach-Rheumatoid. Am 43. Krankheitstage gesund entlassen. — Der zweite Fall, ein 8jähriger Knabe, verlief fast ebenso, nur bei abklingendem Scharlach Bilirubinämie (3,4 mg%), Bradykardialer Puls. Das alles im Anschluß an eine Lymphadenitis colli. Der Ikterus klang nach 10 Tagen ab, kein Rheumatoid. Beim ersten Falle wurde das Rheumatoid, beim zweiten die Lymphadenitis im fieberfreien Intervall als Charakteristikum für einen allergisch bedingten Leberschaden angesehen.

d) Angina und Leberschaden.

Im Hochsommer 1920 wurden von *Pielsticker* in Essen 211 Fälle mit vermehrter Urobilinogen- und Urobilinurie beobachtet.

Unter leichtem Frösteln, kurzer Temperatursteigerung, starkem Krankheitsgefühl und Schmerzen im Hypogastrium kam es zur akuten Leberschwellung und intensiver gelber Hautverfärbung. Fast stets Ausgang in Heilung. Gleichzeitig wurde eine katarrhalische oder ulceröse Gingivitis bemerkt. Diese Hepatose (nicht entzündliche Leberparenchymdegeneration) wurde nach P. durch Plautsche Spirillose hervorgerufen.

e) Streptokokkeninfektion (Endocarditis) und Leberschaden.

Die Leber leidet unter allen Infektionen, die den Körper treffen. Bei der Endokarditis wird manchmal typische Läppchennekrose der Leber festgestellt. In den Nekroseherden finden sich Ansammlungen polynukleärer neutrophiler Leukozyten besonders im Zentrum der Acini. Stauung wirkt bei der Entstehung dieser Nekrosen nicht mit. Die Nekrosen können rückgebildet werden oder in Cirrhose übergehen. *(Lüthy.)* Ausgehend von Erysipelen u. dgl. kann es nach *MacMahon* zur Infektion der Leber und Destruktion durch Nekrobiose auf entzündlicher Grundlage mit Exsudatbildung kommen. Bei der Autopsie finden sich mikroskopisch akute Leberatrophien, in denen die Streptokokken in langen Ketten liegen. *Heyd* schildert Veränderungen der Leber infolge chronischer Appendizitiden, gibt auch den akuten Verlauf mit Ausgang in Heilung nach Appendektomie oder aber Übergang in akute Leberatrophie und starke Narbenbildung, also in Cirrhose zu. Neben den Streptokokken sind die Pneumokokken zu nennen. Gelbsucht kann bei Pneumonie in zwei Formen auftreten: als leichte und als starke mit ernster Bedeutung. Letztere ist klinisch zu ersehen aus schlechtem subjektivem Befinden und späterer Apathie, trockener, schmutzig-grauer Haut, beschleunigtem Puls, Erbrechen, Obstipation, Delirien, Hämatemese, hämorrhagischer Diathese. Pathologisch-anatomisch fand *Birch* trübe Schwellung der

Leber und nekrotische Leberdegeneration mit raschem autolytischem Zerfall der Leberzellen, also die akute Leberatrophie.

f) Gonotoxische Lebeschädigung.

Popper und *Wiedmann* hatten die Theorie vom gonotoxischen Ikterus aufgestellt. Von *Oppenheim* und *Feßler* wurde sie verworfen, da beide keinen Zusammenhang zwischen Gonorrhoe und Leberschaden fanden. Sie schuldigten den Wechsel in der Therapie an (mehr perorale als ehemals lokale). *Wansek* stellte daraufhin die Galaktoseprobe bei 23 Go-Leuten an. 65% zeigten keine Funktionsstörung der Leber, 22% dagegen angedeutete und 13% sichere. Nur ein Fall zeigte Subikterus und keine Bilirubinämie. Der Leberschaden trat in der 3. bis 6. Woche der Go auf und klang ohne Leber-, sondern im Laufe der spezifischen venerischen Therapie ab, was wohl ohnehin für eine toxische Wirkung der Gonokokken auf die Leber, wie bei allen akuten Infektionskrankheiten spricht.

g) Leberschaden nach Verbrenunngen.

Wie bei der malignen Diphtherie, so wird von *Zinck* als Genese der zentralen Läppchennekrose der Leber der Kapillarschaden verantwortlich gemacht. Durch den Abbau von Lebersubstanz durch Histamin kollabiert der Kreislauf. Die Leber zeigt zentrale und intermediäre Läppchennekrose. Von der Leber her tritt dann eine Nierenschädigung wie bei der Sublimatniere ein, in Gestalt nekrotisierender Nephrosen, hyperchlorämischer Verkalkung mit Ausgang in Sklerose.

h) Leber und Sepsis.

Als Voraussetzungen von Leber- und Gallenwegeinfektionen werden von *Bingold* drei Möglichkeiten besprochen, die zur Einwanderung der Keime in die Gallenwege führen: Die enterogene, die hämatogene und die lymphogene Invasion. Das Eindringen der Keime vom Darm aus ist durch die bakteriziden Kräfte des Duodenums und des kräftigen Muskelapparates, sowie des Drüsenreichtums des Sphincter Oddi gehemmt. Die hämatogene Entstehung bietet besonderes Interesse, nachdem man die Bedeutung der fokalen Infektionen bzw. der oralen Sepsis mit ihren Fernwirkungen auf andere Organe erkannt hat. Es soll sich hierbei um „fluktuierende Streptokokkenmykosen" handeln, die mit Angina oder akutem Gelenkrheuma beginnen, im Verlauf von Dezennien mehr oder minder häufige infektiös-entzündliche oder infektiös-toxische Rezidive bilden, wobei die verschiedensten Organe mit in die Infektion einbezogen werden können.

Bei Einschwemmung von Keimen in das Lebergewebe kann leicht ein Haftenbleiben in den arteriellen Kapillaren stattfinden. Das ganze

arterielle Kapillarnetz splittert sich in die einzelnen Gallengänge auf, um allmählich in das venöse Kapillarnetz überzugehen, welches seinen Inhalt als innere Pfortaderwurzel dem Pfortaderblut beimischt. Dem Leberorgan selbst müssen gewisse Schutzkräfte innewohnen, sonst müßte häufiger eine Erkrankung des Organs angenommen werden. Ein großer Teil der in die Leber eingeschwemmten Bakterien wird an die Galle abgegeben, ohne daß das Leberparenchym oder das Epithel der Gallenwege örtlich geschädigt wird. Dabei spielt die Art der Erreger, die in die Leber eindringen, eine Rolle. So ist die Leber besonders bei Staphylokokkensepsis, mag es sich um thrombophlebitische Sepsis oder um septische Endokarditis handeln, meist mit kleineren oder größeren Eiterherden übersät. Der Streptokokkus viridans, der in anderen Organen nur blande Infarkte hervorruft, führt auch in der Leber zu kleinen Abszessen.

Abszedierende Vorgänge kommen weiterhin vor bei Keimen, die für die Infektion der Gallenwege als organotrop angesprochen werden können, wie Colibazillen, Typhus- und Paratyphusbazillen. Dabei ist die Colibakterämie noch keine besondere Gefahr für die Gallenwege. Eine Ausscheidungscholangitis soll außergewöhnlich sein.

Der septische Ikterus kann durch fünf Möglichkeiten entstehen:

1. Eine diffuse Pericholangitis.
2. Histologische Cholangien *(Naunyn-Umber)* hervorgerufen durch hämatogen abgelagerte Keime.
3. Die Eppinger-Gallenzylinder.
4. Verschluß der Gallengänge im Wurzelgebiet, wobei die rückläufige Gallenstauung in den Leberläppchen so hochgradig werden kann, daß ein Resorptionsikterus auftreten kann.
5. Parapedetischer Ikterus durch Schädigung der Wandungen der Blutkapillaren und Zellmembranen, durch die eingeschwemmten Keime.

Auch die präkapilläre Cholangitis, die in engster Beziehung zum Umbau des Leberparenchyms steht, ist in diesem Zusammenhang bedeutungsvoll.

Falls die Schädigung nicht nur das Leberepithel, sondern auch das Mesenchym erfaßt, entwickelt sich das Bild der cholangitischen Hepatitis bezüglich der cholangitischen biliären Cirrhose. Bei der septischen Erkrankung also kann die Leber an jeder Stelle ihres Gallengangssystems erkranken.

In bezug auf die lymphogene Entstehung wird ausgeführt, daß besonders leicht anscheinend Typhus- und Paratyphusbazillen über die

Lymphwege in die Leberzellen und von da in die Gallenwege wandern. Dabei muß betont werden, daß eine Cholangitis typhosa, obwohl die Typhusbazillen sich so lange in der Galle aufhalten, zu den Seltenheiten gehört.

Die Leber als Sepsisherd kommt in Frage, wenn eine Thrombophlebitis sich in den Lebervenen oder dem Pfortadergeflecht entwickelt. Dies tritt dann auf, wenn der Entzündungsvorgang sich in der Nähe der Pfortader bildet, auf dieser ausbreitet und sich von da aus entlang der in der Leber aufsteigenden Äste ausbreitet. Als Einschwemmungsgebiet der Pfortader kommt ebenfalls das entferntere Mesenterialvenengebiet in Frage, wie dies von der Appendizitis und vereiterten Hämorrhoidalknoten bekannt ist. Als Erreger für eine Thrombophlebitis kommen in erster Linie anaerobe Streptokokken in Frage. Aber auch septische Cholangitiden, in seltenen Fällen Ulcus ventriculi oder Pyelophlebitis, nach Diverticulitis, Herde in der Milz, Mesenterialdrüsenvereiterung, wie sie gelegentlich bei typhösen oder paratyphösen Erkrankungen auftreten, können die Ursache sein. Als Besonderheit eines Erregers der Hepatophlebitis ist der Bazillus Buday zu nennen, der als hepatophiler Bazillus, ausgehend von Knochenwunden oder nach Angina als Sepsiserreger, beobachtet wird. Er hat gewisse Ähnlichkeit mit Influenzabazillen, ist aber geruchlos und gasbildend. Die Keime gelangen auf arteriellem Wege in die Leber und führen zu einer Durchsetzung der Leberstruktur mit Abszessen und Nekrosen.

Am häufigsten tritt eine Beziehung zwischen Sepsis und Lebererkrankungen dann auf, wenn es sich um eine infektiöse Erkrankung der Gallenwege handelt, von der die Sepsis ihren Ausgang nimmt. Man unterscheidet in dieser Richtung erstens akut verlaufende Fälle von Cholezystitis und Cholangitis septica, die unter dem Bilde eines hochseptischen Krankheitsbildes mit Schüttelfrost und hohen Temperaturanstiegen verlaufen, und bei dem fast immer Colibazillen im Blut nachgewiesen werden konnten. Neben Erregern der Typhus-Coligruppe kommen auch Enterokokken, Pneumokokken und die banalen Eitererreger sowie Anaerobier in Frage.

Die zweite Form der septischen Gallenwegeerkrankungen ist die chronische rezidivierende Cholangitis septica. Dies Krankheitsbild bietet nur selten schwere septische Symptome. Schleichender, symptomenarmer Verlauf. Es soll sich aus der von *Naunyn* umrissenen Cholangie entwickeln. Dauer: Womöglich viele Monate. — Leukopenie und beschleunigte Senkung treten auf.

Die dritte Form der septischen Cholangitis ist die Cholangitis lenta, die *Schottmüller* von der chronischen, rezidivierenden Cholangitisform auf Grund besonderer Beobachtungen abgetrennt hat. Das Leiden hat meistens von Anfang an chronischen Charakter und kann

sich über Monate und Jahre hinziehen. Doch auch akuter Verlauf wurde beobachtet.

Schleichender, symptomenarmer Beginn, Mattigkeit, Inapptenz, gelbliche Hautfarbe, subfebrile Temperaturen. Allmählich Fieberkurve der Endokarditis lenta. Stuhl fast nie acholisch.

Dem Streptococcus viridans soll neben den Colibazillen und dem gewöhnlichen Erreger bei der Cholangitis chronica eine besondere Bedeutung zukommen.

5. Malaria und Leberschaden.

Ein verhältnismäßig wenig beschriebenes Krankheitsbild, weil für Deutschland fast unwesentlich, ist die bei der Malaria auftretende Gelbsucht. Von *Fernbach* und *Traband* wurde sie als Zeichen eines akuten Leberschadens angesprochen, weil bei verkleinerter Leber Leucin und Tyrosin im Urin auftauchten und Coma hepticum auftrat. Bei *Fernbach* trat sie nach einer Salvarsanbehandlung bei einem 22jährigen Manne auf, der Berlin nie verlassen hatte. Die Blutuntersuchung ergab Malaria tropica.

Hier allerdings die Malaria allein verantwortlich zu machen, erscheint deshalb sehr gewagt, weil der Leberschaden mit mehr Wahrscheinlichkeit luischer Genese oder als Salvarsanschaden anzusehen ist, da die Zeit noch eng mit der Hungerblockade zusammenhängt. — Anders verhält es sich bei den von *Traband* geschilderten Fällen. Gerade sie gewinnen heute für uns größtes Interesse. In Syrien ist Ikterus eine vom Juni bis Dezember sehr häufige Erscheinung. Die Diagnose auf einen Leberschaden wird erhärtet durch Schwächegefühl, gastrische Schmerzen, Anämie, Fieber (38°), verkleinerte Leber und Milztumor, Urobilinurie. Die Leberinsuffizienz läßt sich durch alimentäre Glykosurie, Störung der Methylenblauausscheidung, Indicanurie und Volumenverminderung nachweisen. Der Ikterus ergibt sich aus der Insuffizienz der Leber gegenüber der Menge freiwerdenden Hämoglobins. Als Parasiten wurden im Blutbild 61,8% Tropica und 21,5% Tertiana festgestellt. Der Rest blieb unbekannt. *Ruge* untersuchte die Leberfunktion bei frischer Malaria an 23 Fällen. Dabei ergab nach Zuckerbelastung die Blutzuckerkurve eine Steigerung um 30 mg% und stets eine Urobilinogenvermehrung. In der Hälfte gingen nach Atebringaben diese Erscheinungen innerhalb von 5 Tagen zurück. Gelbfärbung wurde nur zweimal beobachtet. Ein Leberschaden konnte von *Ruge* nicht festgestellt werden.

Immerhin zeigen die Beobachtungen von *Traband,* daß die Möglichkeit besteht, besonders wenn Malariaprophylaxe oder Atebrinkur vorliegt. Dann zeigte sich die Leberinsuffizienz erst drei Monate nach der Infektion durch die Stechmücke.

6. Gelbfieber und Ikterus.

Diese tropische Seuche kommt wegen der schlechten Lebensbedingungen der Überträger des Virus (Aedes aegypti, Stegomya fasciata) in Deutschland nicht vor. Die endemische Verseuchung von Westafrika bedeutet jedoch für einen Teil Europas eine große Gefahr. Die Ausrottung des Seuchenherdes ist deshalb so wichtig, weil der Gelbfieberüberträger Aedes aegypti in Südeuropa, besonders in den Mittelmeerländern, ebenfalls zu Hause ist *(W. H. Hoffmann)*. Augenblicklich besteht somit für einen Teil unserer Truppen die Infektionsgefahr. Eine Einschleppung von Afrika nach Südeuropa war und ist möglich, denn 1822–24 raffte eine Epidemie in Südspanien über 300 000 Menschen dahin. Wichtig ist weiterhin eine von *Da Silva* angestellte Beobachtung. Gerade die Angehörigen der weißen Rasse im Alter von 20 bis 40 Jahren, vornehmlich männlichen Geschlechts, werden vom Gelbfieber befallen. — 1925 waren unter den beobachteten Fällen in Rio de Janeiro von 125 Fällen nur 25 weiblichen Geschlechts. Von diesen 125 waren 97 Ausländer. 120 gehörten der weißen Rasse an und lebten weniger als drei Jahre dort. Ungefähr zwanzig Jahre war unter der dort ansässigen Bevölkerung keine Epidemie aufgetreten. *Da Silva* nimmt eine Akklimatisationsimmunität an. Sie unterscheidet sich von der richtigen Immunität gegenüber Gelbfieber durch geringere Intensität des Überstehens der Krankheit. Die Stegomya bevorzugt weiße Männer von 20 bis 40 Jahren, bestimmte Blutarten, Farben der Kleidung, durchschweißte Haut. Gerade von der Haut nimmt *Silva* eine besondere Reaktion gegenüber dem Insektenbiß an. Die Cutis biete eine besondere Abwehr, auch gegenüber etwa eingeführtem Virus.

Gelbfieber ist in Westafrika, im Kongo- und Senegalgebiet immer noch endemisch. Bei Untersuchungen der nicht verkleinerten Lebern von Fällen, die unter gelbfieberverdächtigen Erscheinungen in den ersten Tagen der Krankheit gestorben waren, wurde von *W. H. Hoffmann* das Vorliegen von echtem Gelbfieber post mortem einwandfrei erwiesen. Zwei Stadien sind zu unterscheiden. Im ersten, akuten, mit hohem Fieber einhergehenden kreist das Virus im Blute, was etwa 2 bis 3 Tage dauert. Dann beginnt schon das zweite, sehr gefährliche, weil hier fast die gleichen Erscheinungen wie bei Phosphorvergiftungen u. dgl. auftreten.

Nach *Noguchi* sollte seit seinem Befunde von 1918 die Leptospira icteroides das schädliche Virus sein. Mit ihr wurden Meerschweinchenimpfungen vorgenommen. Die Befunde der so erzeugten Leberschäden waren ganz andere als die bei Autopsien an durch Gelbfieber Verstorbenen. *(Wanstrom.)* Es stellte sich heraus, daß die Leptospira icteroides von *Noguchi* die gleiche wie die Spirochaeta icterogenes von Weil ist. — Bis heute ist das Virus noch unbekannt. Überhaupt

verlaufen die Versuche an Meerschweinchen anders. *Kuczynski* fand, daß die bei gelbfieberkranken Menschen gefundenen Leberzellnekrosen beim gelbfieberkranken Meerschweinchen gegenüber neurogenen (vagotonischen) Veränderungen (Magenspasmus oder -blähung, Magenschleimhauterosionen und -geschwüre, Lungenblähung) in den Hintergrund treten. Das Virus ruft regelmäßig in den ersten 3 bis 5 Tagen Verfettung und Nekrosen im Leberparenchym hervor. Verfettete und nekrotische Leberzellen sind aus ihrem Zusammenhange gelöst und in allen Teilen des Leberläppchens innig miteinander vermischt. — *Rocha Lima* hatte beim Gelbfieber die intermediäre Nekrose in der Leber nachgewiesen. Von *Chiari* wurden an Hand von 34 Fällen die gleichen Befunde erhoben. Nur im Gebiet der Zentralvene und im Randgebiet der Leberläppchen finden sich gelegentlich noch wenige erhaltene Leberzellen. Zwei Drittel der Acinusbreite sind nach *Chiari* von einer nekrotischen Zone eingenommen, in ihr sind die Blutkapillaren erweitert, wohl weil jene die Kapillarwand stützenden Leberzellen geschwunden sind. *Montenegro* bot sich histologisch das Bild eosinophiler hyaliner Leberzellen mit kleinem, pyknotischem Kern. Ferner herdförmige Nekrosen, Desorganisation, kleintropfige Fettinfiltration des Leberparenchyms. Das Bild der Ringnekrose der intermediären Zone wie bei anderen Infektionskrankheiten kommt nicht vor. Aus diesem Unterschied kann man eine Abgrenzung gegenüber anderen Infektionskrankheiten und den stets vorhandenen schweren Lebergewebsveränderungen bei Gelbfieber für möglich halten. *Inada,* (Japan) führt den schweren Leberschaden auf degenerative Vorgänge durch Infektionsgifte zurück. Er macht den körpereigenen Zelleiweißzerfall der nekrotischen Leberteilchen für die Intoxikation verantwortlich.

7. Weilsche Krankheit.

Das von *Weil* 1886 beschriebene Krankheitsbild wurde schon bei der Behandlung der vor dem Weltkriege bekannten akuten Leberschäden besprochen, auch teilweise der Weg angezeigt, der die Übertragung vermitteln kann. Während des Weltkrieges und hauptsächlich danach wurden wesentliche Beiträge zur Vervollkommnung des Krankheitsbildes geliefert.

Bolaffi bringt eine Zusammenfassung der Berichte italienischer, französischer, englischer und deutscher Autoren, die das Auftreten von infektiösem Ikterus während des Krieges bei Truppen und unter der Zivilbevölkerung behandeln. 1915–18 wurden in Italien Epidemien beobachtet, bei denen Typhus und Paratyphus ausgeschlossen werden konnten, jedoch teilweise Spirochäten gefunden wurden. Da an Spirochäten nur die der Weilschen Krankheit bekannt waren und sind, das Virus des Gelbfiebers ist ja noch unbekannt, muß man an eine Spiro-

chäte denken, welche die Weilsche Krankheit verursacht. In der Leber wurden schwere degenerative Veränderungen gefunden.

Vom Januar bis April 1922 wurde in Brazzaville (französisch Äquatorialafrika) eine Epidemie von 15 Fällen beobachtet. *Blanchard* fand im klinischen Verlauf eine Ähnlichkeit zur Pneumonie, sowohl intra vitam wie post mortem. Spirochätennachweis erfolgte im Urin, im Blut, im Auswurf, bei der Autopsie in der Leber. Bei zwei Kranken wurde eine Spitalsinfektion angenommen. Die Spirochäten fanden sich nie direkt im Blut oder Urin, sondern nur im Sedimentausstrich nach dreimaligem Zentrifugieren. Bei der Silberimprägnation waren die Spirochäten gegenüber der Leishmannfärbung dicker und zeigten zwei bis drei Windungen. Es wurden Wanzen aus den Betten derartiger Leberkranker gesammelt und zu einer Emulsion zerrieben und Meerschweinchen eingespritzt. Gleicher Blutbefund wie beim Menschen. Es wurde die Spirochätosis icterohaemorrhagica angenommen, da Gelbfieber und Rückfallfieber ausgeschlossen werden konnten. Da nie wieder Wanzen als Überträger gefunden wurden, muß man sich fragen, ob nicht die Wanzen erst durch das Blut solcher Kranken infiziert wurde. Allerdings ist es möglich, daß sie die Spirochäten anderswo aufnahmen.

Schüffner stellte 1924 Ratten als Überträger auf den Menschen fest. Mit Weil-Spirochäten infizierte Ratten verseuchten Wasser, der Mensch kommt beim Waschen, Baden, Arbeiten damit in Berührung, und die Infektion ist vorhanden. *Schüffner* stellte im Institut für Tropenhygiene in Amsterdam von 1924–29 ununterbrochen Beobachtungen an und fand, daß 50% der erwachsenen Wasserratten in Holland mit Weilspirochäten infiziert waren. Genau wie bei der Pest liegt hier eine Epizootie der Ratten vor. Während dieser Zeit wurden 47 Kranke beobachtet. Im Blut und Harn und in Organen fand sich die Spirochaeta icterogenes *(Uhlenhuth* und *Fromme)* oder Leptospira icterohaemorrhagica (*Inada,* Japan).

5 bis 12 Tage nach Wasserkontakt traten die Erscheinungen auf. Der Exitus erfolgte bei 11 Kranken meist am 8. bis 11. Tage nach Krankheitsausbruch. Der Spätsommer war besonders günstig für das Auftreten der Krankheit. Nach den Studien von *Uhlenhuth* ist für die Epidemiologie der Weilschen Krankheit die Rattentheorie von großer Bedeutung. Die Ratte kann den Menschen direkt oder durch das Wasser infizieren. Die Infektion der Ratte zeigt drei Möglichkeiten:

1. Kontaktinfektion,
2. Infektion durch freilebende Weilspirochäten,
3. Umwandlung von Wasserspirochäten in die Weilschen Spirochäten im Körper der Ratte, deren Bedingung noch unbekannt ist.

Körner beobachtete 1924 in Burg b. Magdeburg unter den Schülern der Polizeischule eine Epidemie von Weilscher Krankheit bei 75 Personen durch eine gemeinsam benutzte Schwimmbadeanstalt. Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch wurde nicht beobachtet. Die Inkubationszeit betrug acht Tage.

In den Nieren grauer Ratten wurden in Moskau auf der Suche nach einem Erreger, der Lebererkrankung im Sinne der Weilschen Krankheit auslöste, ein sehr bewegliches, spirochätenähnliches Gebilde festgestellt, dessen Reinzüchtung mißlang. *Tarassow* konnte aber aus Pfropfen in Wasserleitungshähnen Reinkulturen von Spirochäten erhalten, die morphologisch von der Leptospira icterhaemorrhagica nicht zu unterscheiden waren.

Durch Verschlucken von Wasser beim Baden oder beim Gurgeln mit Flußwasser, beobachtete auch *Troisier* in Frankreich Leptospireninfektion und Ausbruch von Morbus Weil.

In Gonda hatten alle an Morbus Weil erkrankten Personen die gleiche Badeanstalt besucht. In der Nähe der Anstalt gefangene Ratten wurden als Leptospirenträger erwiesen. Die Erneuerung des Bades und das Chloren des Wassers verscheuchte die Ratten und die Epidemie hörte auf.

1927–32 stellte *Knack* fest, daß 17,4% der Fälle von Weilscher Krankheit bei Schwimmlehrern, Boots- und Sielwärtern und Angehörigen ähnlicher Berufe auftrat. Besonders gefährdet sind außerdem Berufe, auf deren Tätigkeitsfeld Rattenansammlungen vorkommen. Eine besondere Disposition gehört zum Zustandekommen einer Infektion. Die Kranken bedürfen strenger Isolierung.

In einem Kaffeehaus nahe dem Hafen in Hermopolis auf Syra (Griechenland) erkrankten im August 1931 plötzlich verschiedene männliche Besucher durch Infektion mit der Spirochaeta icterogenes. Nach dem Bericht von *Petzetakis* konnten bei 96 dort gefangenen Sielratten dreimal direkt im Nierensaft diese Spirochäten nachgewiesen werden. Die Infektion der Besucher geschah durch das Kaffeewasser. Der Krankheitsverlauf ging mit Augenkomplikationen und starkem Haarausfall einher.

Ebenfalls wurde in London eine Sielinfektion durch leptospierentragende Ratten und Übertragung auf acht Sielarbeiter von *Fairlay* geschildert, wobei zweimal Exitus eintrat.

In der Fische verarbeitenden Industrie von Aberdeen erkrankten von Juni bis Oktober 1934 — 15 Personen im Alter von 14–67 Jahren, 8 männlichen und 7 weiblichen Geschlechts nach einer Inkubationszeit von 4 bis 19 Tagen. — Davon kamen zwei Personen am 9. und 14. Krankheitstage ad Exitum. Eine andere Gruppe zeigte nur Todesfälle (4) bei der nur klinisch, nicht wie bei der ersten auch bakteriologisch-serologisch Spirochätosis icterohaemorrhagica festgestellt

wurde. Bei Ratten und im Wasser konnten im Tierversuch Weil-Spirochäten nachgewiesen werden. In 18 Monaten (1935/36) sammelte *Davidson* 41 Fälle. Das Krankheitsbild entwickelte sich plötzlich mit Kopf- und Muskelschmerzen, Erbrechen, Fieber, Konjunktivitis, Ikterus. Diese Erscheinungen zeigte das erste, das fieberhafte Stadium. Im zweiten, dem toxischen, trat in der zweiten Krankheitswoche Schwinden der Spirochäten aus dem Blute, Antikörperbildung und Lebervergrößerung ein. Im darauffolgenden dritten Stadium entwickelten sich die Antikörper vollends im Blut, und die Spirochäten wurden durch die Nieren ausgeschieden. Ikterus und meningitische Erscheinungen währten manchmal drei Wochen.

Die Diagnose stellte D. durch den Nachweis der Spirochäten im Urin oder durch Überimpfen (Intraperitoneal) auf Meerschweinchen. Auch *Uhlenhuth* verweist auf den Tierversuch zum Stützen der Diagnose.

Auch aus Italien wurden 7 Fälle von *Villa* berichtet, wobei 3 Personen ad exitum kamen.

Einen fast klassischen klinischen Verlauf einer derartigen Erkrankung konnte *Bergwall* aus Köln berichten. Eine akute, fieberhafte Erkrankung eines 25jährigen Kanalarbeiters mit starken Allgemeinbeschwerden, Ikterus mit Wadenkrampf am Ende der ersten Woche, sowie Zeichen einer Nierenschädigung lenkten den Verdacht auf Morbus Weil. Beim sogenannten ‚zweiten Schub' stellte sich typischer Fieberverlauf mit Nasenbluten und entzündlichen Veränderungen am Auge ein. Die Impfung von Meerschweinchen mit Krankenblut und -urin zeigte Spirochäten in der Tierleber. Gelbsucht, Albumin- und Hämaturie, sowie Wadenschmerz wiesen auf den Sitz der Spirochäten in Leber, Nieren und Muskulatur hin. Anikterische Fälle bei sporadischem Verlauf sind schwer zu diagnostizieren. Die Anamnese (Sturz in Klärgruben, Baden usw.) mit der Fieberkurve lenkt den Verdacht jedoch auf die richtige Spur. — Heilt die Nephritis nicht aus, so kommt es meist durch eine Urämie zum Exitus. Der Blutstatus zeigt Leukozytose, Linksverschiebung bei relativer Lymphopenie. Sekundäre Anämie und beschleunigte Senkung. *Berzi* unterscheidet drei Verlaufsformen:

1. Solche mit typischen Symptomen (Ikterus, Albuminurie usw.);
2. solche mit Subikterus oder keinem, aber renalen und meningealen Symptomen;
3. solche mit wenig ausgesprochenen Symptomen, sogenannte abortive Formen.

Bis zum 7. Krankheitstag glückt die Überimpfung des Urins auf das Meerschweinchen. Vom 10. Tag an ist Agglutination möglich. Vom 15. Tage ab läßt sich die Spirochäte mikroskopisch im Urin

nachweisen (Zentrifugieren großer Harnmengen mit hoher Tourenzahl /5–500/).

Bei 196 Fällen derselben Endemie sah *Baermann* kurzfristige leichte Erkrankungen mit verschiedenen Fiebertypen und oft nur angedeuteten Symptomen sowie mittelschwere und schwere Fälle mit Exitus.

Somit besteht eine feste Kette von der einfachen bis zur schweren Weilerkrankung. Die Beobachtungen an 400 Fällen aller Schattierungen verwiesen auf eine klinische Einheit aller durch die Spirochaeta ikterogenes verursachten Weilschen Krankheit.

Die Gelbsucht entsteht nach *Kurose* durch Verminderung und Auflockerung der Gitterfasern, nach *Oka* und *Kaneko* durch Schädigung und Auflösung der Kittsubstanz der Gallengänge und -kapillaren durch die Spirochätentoxine. Dann erfolgt Übertritt der Galle vom Gallengangsystem in die Blutbahn oder in die Lymphräume.

Die Infektion kann auch im Laboratorium stattfinden. Einer Assistentin spritzte Material ins Gesicht, und es kam zur Weilschen Krankheit, wie *Uhlenhuth* und *Zimmermann* berichten.

Hunde können mit Leber und Niere auch von der Krankheit erfaßt werden und so zum Überträger auf den Menschen werden, was *Klarenbeck* aus Holland berichtet.

Loeper u. a. berichten über Aortengeräusche infolge funktioneller Insuffizienz durch partielle Schäden des Myokardringes an der Aortenbasis. Da sich die Symptome zurückbildeten, schlossen die Verfasser nicht auf eine entzündliche Klappenveränderung.

Beim Überimpfen auf Meerschweinchen finden in der Leber der Tiere Parenchymnekrosen durch Spirochätenansammlungen statt, so daß *Castillo,* gestützt durch die Annahme von *Pick,* an akute Leberatrophie im Anschluß an Morbus Weil glaubt. Entzündliche, degenerative Veränderungen, Knötchenbildung in der Leber, wie bei anderen Infektionskrankheiten, bestehen aus Leukozyten, Lymphozyten. Plasma- und Epitheloidzellen stellte auch *Vanni* fest.

Zur Differentialdiagnose beim Morbus Weil muß man nach *Schottmüller* Gelbfieber, bakterielle Sepsis (septische Endokarditis), Puerperalsepsis, Pylephlebitis, Cholangitis, Gasbazillensepsis), Schwarzwasserfieber, Ikterus catarrhalis, Ikterus im Verlauf eines Scharlachs heranziehen.

Pathologisch-anatomisch bot sich *Drägert* folgendes Bild der Leberveränderungen bei sechs Obduktionen: toxische Veränderungen, wie trübe Schwellung, geringe, fettige Degeneration, Dissoziation der Zellen, Zellschädigungen bis zur Nekrose, sowie Mitosen und Mehrkernigkeit der Leberzellen. Die Nieren zeigten teilweise Stadien der Nephrose. In der Muskulatur fanden sich Infiltrate und degene-

rative Veränderungen. Weiterhin waren Blutungen in der Magen- und Darmschleimhaut und in der Lunge, sowie Endokarditiden zu sehen. In den Herden wurde die Spirochaeta icterogenes gefunden.

8. Der Leberabszeß.

Wegen der starken Durchblutung der Leber ist eine metastatische Verschleppung und Ansiedlung pyogener Kokken und infizierter Thromben in ihr gar keine Seltenheit. Das Lebergewebe reagiert darauf mit solitärer oder multipler Abszeßbildung. An Hand einer Reihe sezierter Lebern zeigte *Huard,* daß erstens die kleinen und in wenig gefäßreichen Gegenden befindlichen Abszesse keine wesentlichen makroskopischen Veränderungen an den Gefäßen verursachen. Zweitens aber dagegen zahlreiche größere Abszesse, die sich in den gefäßreichen Regionen der Leber befanden, das Gefäßsystem stark beeinflussen können. Der Abszeß kann zystenähnlich werden, wobei die Gefäße in die fibrösen Veränderungen einbezogen werden. Auch Ulcerationen wurden beobachtet, welche die Gefäße ulcerativ veränderten. Eine ausgedehnte sklerotische Zone wurde an der Peripherie der Abszesse beschrieben. Diese kann sich auf die Gefäße erstrecken und dann bis in die Gegend der Pfortader reichen. Bei histologischer Betrachtung ist dann der Gefäßgang abgeplattet. Im Inneren der Höhle befinden sich Eiter und nekrotische Teilchen. Arterielle Gefäßerosionen sind selten, häufig dagegen venöse, besonders an der Vena cava caudalis.

Von Langerbuch hatte 1894 die Behauptung vom physiologischen Keimgehalt des Pfortaderblutes aufgestellt. An 40 Laparotomiefällen untersuchte *Haas* Blut aus dem Pfortaderwurzelgebiet bakteriologisch.

In 21 Fällen entstammte es gesunden Magendarmabschnitten und war steril. 19mal wurde es dem Abflußgebiet erkrankter Teile entnommen. Nur 4 bakteriologisch positive Befunde konnten erhoben werden. Es wurden Tierversuche angesetzt (Schädigung der Leber zur Schaffung eines Locus minoris resistentiae und hoher Einlauf zur Infektion), die den gleichen Beweis erbrachten. Daraus schloß man, daß das Pfortaderblut unter physiologischen Verhältnissen steril ist. Dafür sprach auch das Fehlen von Bakterämien bei Pfortaderanastomosen. Bei entzündlichen oder destruierenden Prozessen im Magendarmkanal können Bakterien im Pfortaderblut erscheinen. Die Quelle kann sich an anderer Körperstelle befinden und es kommt zur retrograden Infektion (die Arterien spielen gar keine Rolle). So fand *Gerlach* einen kindskopfgroßen Abszeß im rechten Leberlappen mit tuberkulösem Inhalt. Der Primärherd wurde in einer Salpingitis entdeckt. Derartige Abszesse, sowie solche nach bakterieller Dysenterie und Typhus sind bei uns eine Seltenheit. Endometritis, Otitis media, Ton-

sillitis und Hirnabszeß metastasieren häufiger (von der Gesamtzahl der Leberabszesse aus gesehen) in der Leber.

Schenk stellte perkutorisch und röntgenologisch zwei Leberabszesse fest, die sich als gashaltig erwiesen. Einmal wurde ein Bakterium der Enteritisgruppe nach Fleischvergiftung vermutet, im anderen handelte es sich um einen Schrapnellsteckschuß der Leber. Klinisch bot der erste Fall intermittierendes Fieber, Schmerzhaftigkeit der Leber, Linksverschiebung des Blutbildes. Bei der Untersuchung in Bauchlage ließ sich im achten Interkostalraum im Bereich der Leberdämpfung tympanitischer Schall vernehmen. Im Röntgenbild erschien eine kleinapfelgroße Aufhellung mit horizontaler unterer Begrenzung.

Ein bei uns selten gesehenes Bild ist das des tropischen Leberabszesses.

Duckworth unterscheidet drei Arten: Pylephlebitische, multiple pyämische und solitäre Amöbenabszesse. Zur Diagnose des Amöbenabszesses muß man die Anamnese verwerten, in der dann oft Amöbendysenterie auftaucht. Manchmal haben Patienten mit einer Dysenterieanamnese keine lokalisierbaren Beschwerden. Sie verfallen nur und weisen toxämische Symptome auf. D. rät, dann eine Probepunktion mit langer Nadel vorzunehmen. Dabei kann nach *Paisseau* womöglich vergeblich punktiert werden; denn es gibt auch nichteitrige Amöbenaffektionen der Leber*). Mit den Symptomen des Tropenabszesses (akuter Beginn, nach der rechten Schulter ausstrahlender Leberschmerz, Dyspnoe, Vergrößerung der Leber, Fieber und polynukleäre Leukozytose) kann eine akute abortive Hepatitis von Amöben hervorgerufen werden.

Vor der Punktion warnt auch *Candler,* der als Chirurg bei den britischen Truppen im nahen Osten viele Leberabszesse zur Behandlung bekam. Die Anamnese bot nur in drei Fällen Dysenterie oder Diarrhoe. Unter 12 Fällen fanden sich nur bei 3 Mann Amöben im Stuhl. Anamnese und Stuhlbefund versagten also. Die Diagnose sei schwer zu stellen, wenn die Leber nicht nach unten vergrößert und wenn die Pleura entzündet ist. Die Prognose war allgemein gut. Nur 2 Fälle kamen von 12 behandelten zum Exitus.

9. Leber-Lues-Salvarsan.

Leberschäden, bedingt durch die Syphilis, können auf drei Arten zustandekommen.

1. Die kongenitale Syphilis (Lues kongenita tarda hepatis) ruft die stärksten Veränderungen in der Leber hervor, und hier

*) Siehe „Leberabszeß" bei „Infektionskrankheiten".

wird bei der Obduktion auch zumeist die Spirochaeta pallida gefunden. Pathologisch-anatomisch kann die fötal-erworbene Lues diffus verteilte Gewebsreaktionen und örtlich umschriebene Reaktionen aufweisen. Bezeichnend für diese Form ist die interstitielle Hepatitis, für die der Übergang in eine Cirrhose möglich ist. Bei derartigen Regenerationsvorgängen kann es zur epithelialen Riesenzellbildung kommen. Herdförmige kleinste Erscheinungen der angeborenen Leberlues führen zu Nekrosen. Findet nach zentraler Verödung der Acini Granulationsgewebsbildung statt — was selten ist —, dann entstehen miliare Gummen. Weit häufiger ist die Bildung miliarer Syphilome *(Kaufmann)*.

Bei den spezifisch-entzündlichen Prozessen werden im Parenchym die Wandgewebe der großen Gefäßzüge häufig befallen, was bis zur Pfortader seine Ausdehnung nehmen kann und zu deren Verstopfung führt.

Seltener soll die pericholangitische Form der Leberlues sein. *Gruber* unterscheidet gegenüber dieser kongenitalen Lues noch die nach der frühen Kindheit erworbene, die pathologisch-anatomisch fast die gleichen Merkmale an der Leber hervorruft, wie die fötale. Nur schafft sie meist schon im Sekundärstadium interstitielle entzündliche Prozesse. Somit handelt es sich hierbei nicht um einen akuten Parenchymschaden. Da aber sekundär die Bildung einer akuten Leberatrophie möglich ist, muß darauf eingegangen werden. *Klewitz* und *Lepehne* haben einen derartigen Fall einer Lebercirrhose mit sekundärer Atrophie beschrieben. Es handelte sich um ein 15jähriges Mädchen, bei dem Gelbsucht aufgetreten war. Unter diesem Symptom starb eine Schwester desselben zwei Jahre zuvor. Der Aufnahmebefund zeigte einen starken Leber- und Milztumor, der in den folgenden Tagen in der Klinik schwand unter zunehmendem Ikterus und neuauftretendem Ascites. Die Harnuntersuchung erbrachte den Nachweis von Leucin, und nach 10 Tagen Klinikbehandlung, während der kaffeesatzartige Massen erbrochen wurden, wie bei einem blutenden Magenulcus, trat Bewußtseinsverlust und schließlich Exitus ein.

Somit war einmal der Verdacht auf eine interstitielle Hepatitis, auf eine knotige Hyperplasie gelenkt. Dann trat das bei Ulcusblutung charakteristische Erbrechen ein, und schließlich zeigte sich eine rapid verlaufende akute Leberatrophie. Für eine erworbene Lues gab es keine Anhaltspunkte. Die WaR. am Leichenblut war positiv. Die mikroskopische Untersuchung ergab das typische Bild der Lebercirrhose mit Wucherung der Gallengänge und Adenombildung. Die Diagnose wurde als Lebercirrhose mit sekundärer Leberatrophie ausgesprochen. Derartige Fälle werden als sehr selten bezeichnet.

2. Ikterus syphiliticus praecox. Eine wesentlich häufigere und, wie die Literatur zeigt, fast bei jeder frischen Lues auftretende Komplikation, die ohne Beschwerden des Patienten und ohne äußer-

liche Anzeichen verlaufen kann, ist die gestörte Leberfunktion im Frühstadium der Syphilis. Die WaR. kann negativ sein, die Lues braucht nur an einem P. A. erkannt zu werden, sogar der häufig angegebene Druck im rechten Epigastrium und gelegentliches Übelsein mag fehlen, aber die Untersuchung des Harns weist auf einen Leberschaden und auf eine Leberfunktionsstörung hin. Schon vor dem Weltkrieg war das bekannt. Der Weltkrieg hat dann auch in dieser Hinsicht Neues und viel Verwirrung gebracht. Die Literatur über Leberkrankheiten bringt in den ersten Jahren nach dem Weltkriege hauptsächlich Berichte über Ikt. epidemicus, Ikt. infectiosus und über das Gebiet Leber-Lues-Salvarsan. Leber-Lues-Salvarsan klingt wie ein Schlagwort. Sehr viel wurde über durch Lues und Salvarsan bedingte Leberschäden diskutiert. Dabei stand auch folgendes fest: Die Leber kann durch mangelhafte oder unzweckmäßige Ernährungsweise derart beeinflußt werden, daß eine den Körper schädigende Noxe einen Leberschaden auslösen kann, da das Organ vorbereitet ist. Als solche brachte der Krieg eine durch Hungern bedingte, leicht zu schädigende Leber, auf die sowohl Infektionskrankheiten, als auch stoffliche Körpergifte besonders leicht einzuwirken vermochten. Daraus ergibt sich, daß sowohl die Syphilis als auch ihr spezifisches Therapeutikum wesentlich anders auf dieses Organ einwirken mußten als bisher. Zeigte sich ein Leberschaden bei vorhandener Lues, dann mußte man sich sagen, daß die Möglichkeit bestand, die venerische Erkrankung und die Salvarsantherapie falls eine solche vorlag, in erster Linie als Ursache anzusehen. Ein luisch bedingter Leberschaden wurde allgemein anerkannt. Ein solcher durch Salvarsan mußte unter Vorbehalt in Erwägung gezogen werden. Aber man durfte ihn nicht strikte ablehnen. Erkrankung und Therapie konnten auch zusammengewirkt haben. Dieser Mittelweg wurde eingeschlagen. Ein großer Teil der Autoren vertrat jedoch die extremen Anschauungen.

Die erworbene Syphilis der Leber tritt in zwei Formen auf. Die eine ist die schon genannte, in den ersten Wochen und Monaten nach der Infektion sich einstellende Leberinsuffizienz, die zumeist in einer milden Form verläuft. Sie gleicht im wesentlichen Krankheitsbildern, die unter dem Kapitel Ikterus catarrhalis behandelt wurden. Eine Unterscheidung von dem letzteren kann durch das Fehlen gastrointestinaler Erscheinungen geschehen. Häufiger macht sich im dritten Stadium der Lues eine weit schwerere Lebererkrankung bemerkbar. Das anfangs vergrößerte Organ wird kleiner und härter, gastrointestinale Störungen stellen sich ein, im Urin sind Leucin und Tyrosin anfangs nachweisbar. Doch diese Form interessiert hier nicht, da chronische Veränderungen vorliegen. Das ist die dritte Form (Spätform. Syphilis der Leber), des durch Syphilis bedingten Leberschadens.

Herxheimer umriß die Erscheinungen der beiden Leberschädigun-

gen an Hand von sechs syphilitisch geschädigten Lebern. Das Organ war bei allen verkleinert. Zwei in der Farbe gut zu unterscheidende Gewebsanteile lagen vor. Der eine erschien braun bis grau, war derb und zäh und zeigte keine Leberstruktur mehr. Der andere wies kleinere und größere grünliche und grün-gelbliche Herde auf von knotiger Form und weicherer Konsistenz, die über die Oberfläche hinausragten. Das waren Leberzellen, jedoch nicht in normaler Weise zusammen geordnet, mit verwischter Acinusstruktur.

Das zuerst geschilderte graue Gewebe entsprach dem vermehrten Glissonschen Gewebe mit Resten atrophischer Parenchymanteile. Doch auch die grünen Lebergewebsherde zeigten Bindegewebszüge mit Gallengängen, sowie Zonen lymphoider Infiltration. Der Parenchymschaden war hauptsächlich im linken Leberlappen, die knotige Hyperplasie vorwiegend im rechten. Besonders betroffen waren die Zentren der Acini. In den regenerierten Bezirken fielen Zellnekrosen auf, was für eine Fortdauer der schädlichen Einwirkungen gedeutet wurde. Auf einen derartigen Befund verweist *Bierring* 1923, wo bei einem 19jährigen Mädchen mit schwerer Syphilis der Tod im Koma eintrat. Die Autopsie ergab mikroskopisch eine Leberatrophie und eine interstitielle Hepatitis (Typ Laennec). Der Nachweis von Spirochäten glückte, wie bisher in allen Fällen, auch hier nicht. Der von *Klewitz* und *Lepehne* beschriebene Fall der Lues congenita tarda hepatis gehört wohl auch hierher.

Die für die Leber spezifischen Symptome, zumal der Ikterus, treten erst im ziemlich fortgeschrittenen Zerfallsstadium auf. *Herxheimer* führte die Neubildung von Lebergewebe auf stehengebliebene Leberzellreste zurück. Die schnell endigenden, meist akuten Leberatrophien trennte H. von den mehr partiellen, protrahierten, regenerierenden Formen kausal-genetisch. Erstere sollten durch akute Infektion oder durch Intoxikation bedingt sein, die anderen vor allem durch Toxinwirkung bei chronischen Infektionskrankheiten, besonders bei Syphilis. Hiervon scharf zu trennen wären nach H. die Leberveränderungen jener milden Ikterusformen, die, kurz nach der Infektion auftretend, schnell vorübergehen, und im Krankheitsbilde den Formen bei Ikt. cat. ähneln. Das anatomische Äquivalent hierfür wäre unbekannt.

H. überprüfte, ob Salvarsangaben die schwere Form der syphilitischen Leberatrophie beeinflußt oder im verstärkten Maße hervorgerufen hätten und mußte das ablehnen. Dagegen mußte eine Zunahme der einfachen, im Frühstadium auftretenden Ikterusfälle zugegeben werden. Bei den schweren Leberveränderungen fehlte das Bild der Arsenvergiftung, nämlich die periphere Läppchennekrose, ebenso die für den Salvarsantod typische Gehirnbeteiligung. Deshalb müßte der Lues und nicht dem Salvarsan die Schädigung zugeschrieben werden. Auftreten von Ikterus nach Salvarsangaben bei Nicht-

syphilitikern wurde als Magendarmgallenwegskatarrh aufgefaßt (Versuch an Hunden). Der damaligen (1920) reduzierten Ernährung und der dadurch bedingten Neigung zu Darmaffektionen wird die Schuld der Gelbsuchtszunahme durch Lues und Salvarsan gegeben, während die Angst vor dem Salvarsan in normalen Zeiten völlig unbegründet sein soll.

Viele Versuche wurden angestellt, um die Wirkungen der Infektion und des Salvarsans festzustellen.

Kirch bediente sich des Nachweises von Urobilin und Urobilinogen im Urin. Bei Lues I waren nur geringe Veränderungen, bei Lues II schon stärkere und bei Lues III die markantesten festzustellen. Für den Leberschaden wurde der Ausbruch des Exanthems, die Generalisierung des Virus angenommen.

Toxisch-parenchymatöse Vorgänge im Organ (nach *Buschke* von Kirch angenommen) bei Ikterus syphiliticus und bei akuter Leberatrophie deuteten somit infolge der Urobilinurie bei Lues auf eine leichte Parenchymschädigung der Leber mit einer Leberzellinsuffizienz hin, die in eine Hepatargie übergehen konnte. 7 bis 9 Stunden nach Salvarsaninjektionen wurde eine leichte Urobilinurie beobachtet bei reiner Salvarsanschädigung. Lag schon eine luische Leberschädigung vor, dann wurde das Leberleiden durch die Injektion aggraviert.

Stümpke stellte ähnliche Versuche an und fand unter 12 Fällen 5 reine luische Leberschädigungen und 5 vermutliche Salvarsanschädigungen. Ein Fall wurde als Prototyp des sogenannten Frühikterus nach Salvarsan aufgefaßt, da dieser bei einer Lues I etwa zwei Stunden nach der Salvarsaninjektion auftrat.

Ein disponiertes Organ wurde in allen Fällen zufolge schlechter Ernährungsbedingungen angenommen.

Bei *Fuhs* waren unter 24 Fällen von Ikterus im Sekundärstadium 7 als sicher durch Lues bedingt anzusehen, da dieser kurz nach dem Erstlingsexanthem oder einem Frührezidiv auftrat. Allgemein wurde der Parenchymschaden auf die Lues zurückgeführt.

Wosegien traf eine Einteilung und rechnete zum durch Salvarsan bedingten Ikterus bei Lues die Fälle, bei denen die Gelbsucht gegen Mitte oder Ende, oder kurz nach der Beendigung einer Kur eintrat, oder bei denen die Behandlung eine Verschlimmerung erzeugte. Auch solche, bei denen ohne luische Erscheinungen, negativer WaR. und negativem Liquorbefund nach abgeschlossener Kur zwei Wochen bis ½ Jahr nach der Kur Ikterus auftritt.

Kloeppel erhielt unter 550 untersuchten Luetikern bei 43 einen erhöhten Bilirubinspiegel. In der durch die Spirochätentoxine geschädigten Leber findet die Ablagerung des anorganischen Arsens statt, was diese für ein Monorezidiv geeignet mache. Andere infektiöse Noxen könnten ebenfalls zur gleichen Zeit vorliegen, so daß ein alleiniger Salvarsanschaden wohl kaum entstehen könnte. Für

eine Salvarsanwirkung sprächen bei einem geschwächten Organ während der Kur auftretende Kopfschmerzen, beginnendes Fieber und Erbrechen. Allgemeiner Körperverfall und große Widerstandslosigkeit wären Anzeichen der Aktivierung eines luisch bedingten Leberprozesses, gegen den man energisch mit Salvarsan vorgehen müßte.

Holland dachte sich einen Salvarsanleberschaden derart, daß Salvarsan in den Magendarmkanal ausgeschieden, dieser gereizt, und, wenn er disponiert wäre, mit einem Katarrh aufwartet, der sich auf das Gallengangssystem fortpflanzt. 7% aller von ihm behandelten Patienten wiesen nach Salvarsan Gelbsucht auf (1922). Für eine ausschließliche Wirkung des Salvarsans erklärte sich *Heinrichsdorff* mit dem Breslauer Sektionsmaterial, was H. daraus schloß, da das Sektionsmaterial von 1922 das Vielfache an akuter Leberstrophie nach Salvarsanbehandlung gegen frühere Jahre betrug, was nicht nur aus einer erhöhten Ikterusbereitschaft der Leber zu erklären sei. Im Vergleich dazu ist ein Bericht von *Lindstedt* aus Stockholm interessant. Die syphilitische Ätiologie wird zugegeben, sie wäre an der Häufung der Gelbsuchtsfälle schuldlos. Unbedingten Einfluß habe das schädigende Agens, welches die von ihm beschriebene Ikterusepidemie hervorrief. Außerdem auch das Salvarsan, da erst seit der Salvarsanära eine derartige Zunahme festzustellen sei. Ferner beobachtete er einen Fall mit Bronchiektasie, der keine Lues hatte, mit Salvarsan behandelt wurde und an einer akuten Leberatrophie zugrunde ging. Diese Erscheinung bestärkte L. in seiner Annahme.

Bei einer 34jährigen Patientin mit organischer Nervenkrankheit — multiple Sklerose — bei der Lues sehr unwahrscheinlich war, trat einen Tag nach der vierten Salvarsaninjektion (1mal 0,3; 3mal 0,45) gleichzeitig mit einem Salvarsanexanthem schwere Gelbsucht auf. Ihr folgten alle klinischen Zeichen einer akuten Leberatrophie. Nach vier Monaten trat Heilung ein. *Höglund* sieht diesen als einen der wenigen Fälle von Salvarsanikterus an.

Bei einer 43jährigen Frau, die sich drei Monate nach einer luischen Infektion einer Salvarsankur unterzog, trat 14 Tage nach einer Salvarsankur mit der Gesamtdosis von 4,5 g in Dosen von 0,15 und 0,3 g eine Dermatitis auf und eine schnell zum Exitus führende akute Leberatrophie bei negativer WaR.

Eindeutig liegt hier nach *Kirch* die Ursache beim Neosalvarsan.

Fast eine gleiche Beobachtung machte *Bernheim*. Versuche, die für Salvarsanikterus sprachen, stellte *Kartamischeko* an. Da nur bei Leberzellschädigung Leberlipase im Blut erscheint, wurden Vorversuche angestellt, die zeigten, daß Salvarsan die Reaktion nicht beeinflußte, und daß vorher keine Leberlipase im Blut war. Sämtliche Versuche hatten dagegen einige Stunden nach der Salvarsaninjektion

Leberlipase im Blut. Wurde Salvarsan in Traubenzucker gelöst, trat nur wenige Leberlipase ins Blut über.

Midosikawa (Japan) führte Neo-Salvarsan-Injektionen bei Kaninchen durch, wobei Leberzellatrophie und Rundzellinfiltration der Glissonschen Kapseln möglich ist.

In der Marine beobachtete *Ruge* die Fälle von leichtem und schwerem Leberschaden und versuchte, ihre Beziehungen zur Syphilis und zum Salvarsan festzustellen. R. vermutete einen Zusammenhang zwischen Salvarsan und akuter Leberatrophie. Schon aus der Statistik ginge das hervor, da die Zahlen nach Salvarsanbehandlung mit Leberschaden wesentlich höher wären als die für einfache Gelbsucht, ebenfalls ist die Sterblichkeit bei Salvarsan 17mal größer.

Dagegen fand kein Anwachsen von syphilitischem Ikterus statt. Die toxische Wirkung des Salvarsans könne verstärkt werden durch andere Infekte, die die Leber träfen. Die Lues selbst solle nur eine geringe Rolle dabei spielen, da die WaR. bei der akuten Leberatrophie oft negativ ist.

Die Spanier *Sanchez-Covisa* betonen einen Zusammenhang von Salvarsan-Wismuttherapie, Lues und anderen Erkrankungen infektiöser Natur.

Infolge eines Eruptionsikterus bei Lues nimmt *Schlesinger* sowohl die Lues als das Salvarsan als Ursache an und rät zur vorsichtigen Behandlung des Frühikterus bei Lues wegen der drohenden akuten Leberatrophie.

Erasmi schildert einen Fall, bei dem es im Anschluß (8 Tage) an eine Geburt zur Gelbsucht kam, bei stark positiver WaR. einer Lues II maligna. Drei Monate später Exitus mit akuter Leberatrophie ohne Salvarsanbehandlung. Die Lues fand den Körper und damit die Leber der Person durch die Schwangerschaft gut vorbereitet und konnte schnell zum Exitus führen.

Etwa 14 Fälle führt *W. Meyer* an, bei denen sich eine akute Leberatrophie einstellte, ohne daß eine Mitbeteiligung des Salvarsans nachgewiesen werden konnte.

Buschke faßte den Früh- und Spätikterus bei florider und latenter Lues als eine toxische Schädigung des Leberparenchyms durch das spezifische Gift der Spirochäten auf und nahm unter Vorbehalt eine toxische Wirkung (jedenfalls stärker als beim Quecksilber) des Salvarsan an.

Das Ergebnis aller dieser Arbeiten gipfelt etwa in der Zusammenfassung, die *Zieler* zu einer Zeit gab, da die Nachwirkungen der Jahre 1914 bis 1922 auf den menchlichen Organismus fast abgeklungen waren. Z. gibt darin zu, daß echter Salvarsanikterus in der ersten Zeit der Anwendung vorkam durch Überdosierung. Eine solche ist wohl bei *Gerrard* anzunehmen. Dieser fand von Mai 1922 bis März

1923 am Seehospital zu Haslar 42mal Ikterus nach Salvarsanbehandlung mit zwei tödlichen Ausgängen. Es wurden 0,45 g Neo-S. in 4 ccm Wasser gelöst. Nach *H. van den Bergh* wurde der Blutbilirubinwert bestimmt, stieg dieser bei der Injektion über 1 bis 3 Bilirubineinheiten, wurden die 0,45 g Neo-S. in 10 ccm Wasser verabfolgt, wodurch der Bilirubinanstieg sank oder ganz ausblieb. Vielleicht lag auch Abbau zu giftiger Produkte vor, besonders in der Nachkriegszeit durch Anwendung giftiger Salvarsane. Einwandfreies Salvarsan in vorschriftsmäßigen Gaben verabreicht, wirkt nach *Rosenthal* nicht unmittelbar hepatotoxisch. Ein echter Salvarsanikterus ist nur als Frühikterus infolge relativer Überdosierung bei Idiosynkrasie möglich. Bei dem nach dem Kriege beobachteten Frühikterusfällen spielten nichteinwandfreie Präparate eine geringe Rolle. Diese Zeit ist überwunden. Der sogenannte Salvarsanikterus kommt nach *Zieler* sicher durch ungenügende Dosen dieses Mittels zustande in Gestalt des Spätikterus. Die Syphilis selbst soll dabei eine große Rolle spielen. Ein Drittel bis die Hälfte aller Fälle von Ikterus bei Syphilis ist auf diese selbst zu beziehen. Bei einem weiteren Drittel wird ein zufälliges Zusammentreffen mit einer epidemischen, septischen, katarrhalischen oder Gallensteingelbsucht mit der Salvarsanbehandlung in Betracht gezogen. Außerdem könnte man die Ursache in früher durchgemachten Magendarmschädigungen suchen (Typhus, Ruhr), zu der sich die spezifische antiluische Kur gesellt, sowohl aber auch die Krankheitsbereitschaft einer durch Krieg und Nachkriegsjahre beeinflußten Leber. Für die Syphilis als auslösendes Moment sprechen Veränderungen an Haut, Schleimhäuten und in der Rückenmarksflüssigkeit. Die WaR. wird oft erst nach Abklingen der Gelbsucht positiv. Um den Eruptionsikterus bei der Frühsyphilis gegen den katarrhalischen abzugrenzen, kann man sich der Jarisch-Herxheimerschen Reaktion bedienen. Man versteht darunter eine steile Zacke des Blutbilirubingehaltes bei graphischer Darstellung nach intravenöser Salvarsan- oder Hg-Anwendung.

10. Cholangitis, Cholangie.

Naunyn versteht darunter ein Krankheitsgeschehen, das sich mit histologisch nachweisbaren Veränderungen von den kleinsten epithelführenden intraacinösen steinfreien Gallenwegen über die extrahepatisch gelegenen größeren und großen bis zur Gallenblase, in der selbst und im Choledochus bis zur Vaterschen Papille abspielen sollte. Somit betrachtete er die kapilläre Cholangitis (Cholangiolitis), Cholangitis und Cholecystopathie als eine untrennbare Krankheitserscheinung (Cholangie). Der Weg des Infektes wird von ihm enterogen-aszendierend und hämatogen-deszendierend angegeben. Die reine Cholangitis wurde von ihm 1911 und die Cholangie 1919 beschrieben.

Heute noch vertritt *Umber* seine Theorie im Sinne der Naunynschen Cholangie und Cholangiolie.

Umber betont die aufsteigende, enterogene Gallengangserkrankung und das äußerst häufige Auftreten derselben. Ein cholangiogener Schaden ohne hepatozelluläre Beteiligung wird von ihm verneint, wofür das Auftreten des Ikterus spricht, dessen mechanische Entstehung durch entzündlich geschwollene Gallengänge von ihm abgelehnt wird. Viele Formen des Ikt. cat. betrachtet er als auf diese Weise entstanden. Das Fehlen von Ikterus glaubt *Umber* derart zu rechtfertigen, daß die Cholangitis nicht weit genug in das epitheliale Parenchym hineinreicht. Von den meisten Autoren wird diese Theorie in vollem Umfange anerkannt. Nur betrachten sie derartige Krankheitserscheinungen als verhältnismäßig selten, so daß *Umber* mit seiner Ansicht fast allein dasteht, denn er geht so weit, daß Abwesenheit von histologischen Zeichen einer entzündlichen Cholangitis und ebenso normales Aussehen der Galle bei der Stellung der Diagnose einer Lebererkrankung keineswegs eine voraufgegangene Cholangie ausschließt. Dabei wäre es einerlei, ob die Infektion enterogen oder hämatogen stattgefunden hätte. Als wesentlich häufiger wird allgemein eine intrahepatische Cholangitis oder Cholangiolitis angenommen, und die deszendierend stattfindende Mitbeteiligung der extrahepatisch gelegenen Gallenwege als etwas Seltenes angesehen. Ganz vereinzelt nur hat man eine absteigende primäre Infektion der außerhalb der Leber gelegenen Gallengänge beobachtet. Ob auf- oder absteigende toxisch bedingte Schädigung des Gallenwegsepithels: es besteht immer die Gefahr des Übergreifens vom Wurzelgebiet der Gallenwege auf die außerhalb der Leber gelegenen. Über die Häufigkeit der kapillären Cholangitis hat *Aiello* berichtet. Von ihm wurden die kleinsten Gallengänge bei den verschiedensten Krankheiten auf entzündliche Veränderungen untersucht. Dabei fanden sich häufig Abweichungen gegenüber dem physiologischen Leukozytengehalt der Leber, oft im Sinne einer „angedeuteten Reaktion", so als ob durch Ausscheidung eines Giftes mit der Galle Leukozyten angelockt werden und sich an den Gallengängen anlagern. Bei der wahren Cholangitis bringen die Leukozyten die Gallengangswand zum Einschmelzen und dringen in den Kanal ein. Nur bei 6 von 47 Fällen wurde eine „angedeutete Reaktion" beobachtet. Sie betrifft besonders die kleinsten Gänge. War eine Infektion des Gallensystems erfolgt, dann fehlte sie oft auch. Bei 14 Fällen von Tbc. wurde ebenfalls eine „angedeutete Reaktion" beobachtet. Hierbei wurde eine der so seltenen Ausscheidungscholangitiden angenommen, desgleichen bei 6 Fällen von Bleivergiftung. Gegenstimmen zu *Umber* wurden hauptsächlich von *G. v. Bergmann* und von *Aschoff* erhoben.

v. Bergmann ist der Ansicht, daß sich Cholangie und Cholangitis klinisch nicht voneinander trennen lassen. Der Ikt. simplex sive ca-

tarrhalis ist keine Cholangie, auch keine aszendierende oder hämotogene Invasion von Bakterien, sondern ein degenerativer Prozeß im epithelialen oder mesenchymalen Parenchym. Er wird von Noxen ausgelöst, die auf dem Blutwege herangebracht werden. Vom „Hepaton" *Rößles* als einer eng zusammengehörigen Funktionseinheit ausgehend, vertritt v. B. die Ansicht, den Ikterus simplex nur noch als Symptom der diffusen Hepatopathien anzusehen und lehnt diejenige einer Erkrankung der intrahepatischen Gallenwege ab. Jedoch wird die aszendierende Gallenwegsentzündung, sowie die hämatogene Infektion der Gallengangslücken und die rückläufige Erfassung beider Leberparenchyme nicht verneint. Das Vorkommen von Ikterus steht dabei nicht im Vordergrund, weil die Cholangie an- oder latentikterisch verläuft.

Auch von *Aschoff* wird wegen des Sekretionsdruckes in der Leber eine aszendierende Infektion der intrahepatischen Gallengänge als Seltenheit angesehen, und auch die sogenannten pericholangitischen Infiltrate des periportalen Lebergewebes wären nicht beweisend dafür. Die Cholangie *Naunyns* sieht *Aschoff* als eine Erkrankung des Leberparenchyms mit Beteiligung der Gallenkapillaren und der besonders wichtigen präkapillären Gallenkanälchen an und nicht in erster Linie als eine solche der galleführenden Kanälchen. Dabei treten sowohl die hämotogen-infektiös-toxischen, wie die biliären aszendierenden Infektionen in Erscheinung. Die in der Mehrzahl aller Lebern gefundenen feinen Wucherungen um die präkapillären Gallenkanälchen führt *Aschoff* auf deren gut ausgebildetes, arterielles und venöses Gefäßnetz zurück. Parenchymatöse Hepatosen gingen selten mit Ikterus einher; denn der verlaufe ganz latent. Die parenchymatösen Hepatitiden oder entzündlichen Hepatosen mit deutlichem Ikterus wären Erkrankungen entzündlich-defensiven Charakters der Leberzelle. Hierher gehöre der Ikterus catarrhalis. Bei nachlassender Leistungsfähigkeit der Leberzelle entstehe das Bild der parenchymatös entzündlichen Hepatitis mit den verschiedenen Cirrhosebildern. Ihr Ausgang findet sich fast immer an den präkapillaren Gallenkanälchen, der „Achillesferse" des Lebergewebes. Die vorwiegend interstitielle Hepatitis mit Ikterus als Begleitsymptom kann cholangiogen deszendieren oder aszendieren, aus infektiöser oder toxischer Ursache portal oder arteriell-hämatotoxisch entstehen. Je diffuser die Entzündung, um so mehr tritt Gelbsucht auf. Die deszendierenden Formen sind häufiger als die aszendierenden. Nach *Aschoff* ist der Ikt. cat. eine parenchymatöse, von einem bisher unbekannten Erreger erzeugte Hepatitis, die in parenchymatös-interstitielle Formen und in Cirrhose übergehen kann. Bei Fällen mit Fieber (20%) war fast immer eine hämatogen-deszendierende Entzündung an den präkapillaren Gallenkanälchen nachweisbar.

Hier nimmt *Aschoff* keine Katarrhalisform, sondern den Ikterus

als das Symptom einer präkapillar-cholangitischen Entzündung an, wie das bei allen möglichen Infektionskrankheiten vorkommt.

Darauf entgegnete *Umber,* daß die Kombination des Infekts mit der Stauung das Wesentliche und Gefährliche bei der Entwicklung von Erkrankungen der Gallenwege ist. Eine blande Gallenstauung (neuromuskuläre Fehlsteuerung) kann bereits Beschwerden machen. Im Gegensatz zu *Aschoff* hält *Umber* den Keimgehalt der unteren Gallenwege für das übliche. Bakteriocholie ist aber noch keine Krankheit, sie wird erst durch Stauung zum Infekt. Dieser cholangitische Infekt ist die erste Etappe auf dem Wege des bakteriellen Einbruchs in die Gallenwege und in die Leber, was sehr schnell gehen kann. Dann heilen die größeren Gallenwege aus, die Leber bleibt krank (bei der Obduktion wichtig). Der cholangitische Infekt kann enterogen oder lymphogen die Gallenwege erfassen. Durch den cholangischen Infekt erklären sich die Leberveränderungen bei einfacher Cholezystitis und gewissen Formen des Ikt. simplex. Coli, Enterococcus, Typhus, Paratyphus sind die Erreger der enterogenen, dagegen Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Friedländer- und Influenzabazillen die Erreger der hämatogenen Cholangie. Auch Spirochäten und die Lamblia intestinalis können eine Cholangie auslösen. Der Colibazillus ist der wichtigste, der Infekt kann erlöschen, durch andere Infekte wieder sensibilisiert werden. *Umber* findet im Jahr unter 200 Affektionen der Gallenwege und Leber 50mal steinfreie Cholangien. Die erste Etappe des cholangischen Infekts ist die Cholangie der steinfreien Gallenwege, sie verläuft ohne Gelbsucht, solange die Leber nicht erreicht wird. Fieber oder initiale Temperaturerhöhungen, Druckgefühl und Tastempfindlichkeit in der Gallenblasengegend, Leber- und Milzschwellung, gehören zum Krankheitsbild.

Von *Gundermann* liegt ein Ergebnis über 134 untersuchte Fälle (Gewebsstückchen wurden zum Teil während der Operation entnommen) vor. Es handelte sich um Patienten im zweiten bis vierten Jahrzehnt, die wegen Cholecystitis operiert wurden, und bei denen den Probeexzisionen der Leber nach eine Cholangitis ebenfalls vorlag. In der Anamnese waren Masern, Grippe und Angina häufig. An Erregern wurden gefunden: am häufigsten Staphylokokken. Sie erzeugen beim Kranken wenig störende Symptome. *Mancke* fand als häufigsten Erreger das Bacterium coli.

Die cholangische Hepatose geht einher mit Ikterus, pathologischen Änderungen im Aminosäure- und Kohlehydratstoffwechsel, verminderter oder fehlender initialer Hyperglykämie. Fötor hepaticus. Enterogene oder hämatogene Entstehung läßt sich nicht immer unterscheiden. Erstere ist gutartiger. Ob das zweite Stadium, die cholangische Hepatose, erreicht wird, hängt neben anderem von der Erkrankungsbereitschaft der Leber ab, welche von exogenen und kon-

stitutionellen Faktoren bestimmt wird (Organminderwertigkeit von Zwillingen!).

Beim Fortschreiten tritt das dritte Stadium, die akute bzw. subakute Leberatrophie ein. Wird auch das mesenchymale Stroma erfaßt, tritt die cholangitische Hepatitis ein, die zur cholangischen oder biliären Cirrhose führt. *Aschoff* rechnet nicht alle Fälle, sondern nur einen großen Teil des Ikterus simplex zu den cholangischen Infekten. Dieser ist jedcoh hepatozellulär entstanden und nicht etwa ein Stauungsikterus in entzündlich geschwollenen Gallenwegen.

Der Franzose *G. Albot* weist an Hand von klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden die gleichen Ergebnisse wie *Umber* auf.

Die Cholangitis lenta heißt edshalb so, weil sie der Viridansmutation des Streptococcus vorbehalten bleibt. Nach *v. Bergmann* ist sie nicht so bösartig wie die entsprechende Endocarderkrankung. Bei zwei Fällen setzte nach *v. Eickhoff* eine schleichend verlaufende Cholangitis mit Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Ikterus ein. Die Gelbsucht war von wechselnder Stärke, die Stühle nie acholisch. Leber und Milz vergrößert. In einem Falle fehlte Spontan- und Druckschmerzhaftigkeit von Leber und Gallenblase völlig. Im andern war sie zeitweilig vorhanden. Die Temperaturen überschritten nie 40°, Schüttelfröste waren selten. Längere oder kürzere fieberfreie Perioden stellten sich ein. In einem Fall bildete sich ein Ascites, anfangs als Transsudat durch periodische Stauung im Pfortadersystem mit der Stärke der Gelbsucht und der Temperaturbewegung an Intensität wechselnd, später als sympathischer Erguß infolge Abszeßbildung an der Oberfläche. Nach wiederholter Untersuchung konnte aus Urin und Blut der Streptococcus viridans in Reinkultur gezüchtet werden, in dem einen zur Sektion kommenden Fall auch aus dem Inhalt der Gallenwege. In diesem Falle fanden sich Steine in Gallenblase und -gängen, eitrige Cholangitis und Pericholangitis. In dem zweiten Falle offenbar vorhandene Abszesse an der Leberoberfläche bei der Operation wurden für Metastasen eines nicht auffindbaren Tumors angesehen. Nach der Operation trat spontan eine Gallenfistel auf mit Ausgang der Cholangitis in (dauernde?) Heilung. Das Krankheitsbild ist in Analogie zu setzen mit der Endokarditis lenta und kann als Cholangitis lenta bezeichnet werden.

Loewenhardt stellte an drei Fällen die gleichen Befunde fest. Das Blutbild bot eine Leukozytose oder Anämie, oder war normal. Im Blut waren hämolytische Streptokokken zu finden.

11. Akute Leberatrophie.

Gegen die von *Rokitansky* (Pathologe) 1842 gewählte Bezeichnung ‚akute gelbe Leberatrophie', von *Frerichs* (Kliniker) 1858 ge-

wählte ‚akute Leberatrophie', ist oft Sturm gelaufen worden. Der Pathologe hörte vom akuten Verlauf, sah die eigentümliche gelbe Verfärbung der Leber in Schnitten und stellte eine Atrophie des Organs fest — der Kliniker beobachtete, wie in einem akuten Verlauf eines Krankheitsgeschehens in der Leber das Organ atrophierte. So mögen die Bezeichnungen entstanden sein, die auch heute noch Gültigkeit besitzen. Allerdings sind das verhältnismäßig seltene Verlaufsformen. Andere sind weit häufiger. Es wurde nach neuen, treffenderen Namen gesucht. Einig ist man sich darin, daß eine schwere, nicht einheitliche Leberschädigung durch verschiedene schädliche Einwirkungen hervorgerufen wird. Man betrachtete die Veränderungen am epithelialen und mesenchymalen Parenchym und wählte Bezeichnungen analog Nephritis und Nephrose und sprach von Hepatitis und Hepatose. *Géraudel* unterscheidet drei Hauptformen der Hepatitis:

1. Eine Hepatitis a type mutilant, meist mit langsamer Resorption der abgestorbenen Teile und Narbenbildung mit Verschluß von Gallen- und Blutwegen und Adhäsionen der Leberkapsel.
2. Eine Hepatitis a type lysant mit Abstoßung der gewucherten Gallengewebsepithelien und der Gefäßendothelien, Bildung embryonaler Rundzellenknoten, diapedetischer Herde, im Leberparenchym Schwund der argentophilen Fasern, Sprengung der Zellbalken und ungeordneter Vermehrung der isolierten Zellen — schließlich Wiederherstellung bis fast zur Norm.
3. Eine Hepatitis a type plastique mit Wucherung des Epithels und Bindegewebes der Gallenwege, Vermehrung der Leberparenchym- und Kupfferschen Zellen, Bindegewebsvermehrung, Neubildung von Gallengängen, Schwund von Gefäßkapillaren mit Vergrößerung des Leberarteriengebietes auf Kosten des Gebietes der Pfortader.

Diese Formen sind durch Übergänge verbunden und bilden ein einheitliches Krankheitsbild.

Rößle möchte die kleinfleckigen Massennekrosen der Leber bei der sogenannten akuten Leberatrophie als Hepatose bezeichnen. Von der Art und der Dosis der Gifte hinge es ab, ob eine Hepatose oder Hepatitis entstünde. Der Hepatose wird eine günstige Prognose gegeben, besonders von *Heß*. Dieser hat nach einem Intervall, das auf fieberhafte Allgemeinerkrankungen folgte, etwa drei Wochen später Ikterus beobachtet und einen Leberschaden festgestellt, der fast ohne Beschwerden verlief. Ihn will er als Hepatose bezeichnen. Jene hämatogene Hepatose gehört nicht hierher, da sie nicht zu den akuten Parenchymschäden gezählt werden kann. Wohl aber die Hepatitiden. Den Hepatitiden wird allgemein eine schlechte Prognose gegeben. Ihre Ätiologie ist ganz verschieden.

Brusmann beobachtete 15 Fälle mit toxisch bedingter Leberdystrophie. Die Dystrophie beginnt danach stets im Zentrum der Läppchen, eine parallel einhergehende periphere Nekrose wurde auch gesehen. Die gallengangsartigen Wucherungen faßte er als atrophische Reste von Leberzellbalken und -läppchen auf, oder auch als Regeneration von Lebergewebe aus Endästen ehemaliger Gallengänge.

Süßlicher, leuchtgasähnlicher Fötor ex ore und zerebrale Erscheinungen, wie Aufregung oder Vertierung, begegneten ihm dabei in der Klinik.

Landé fand bei solchen nekrotisierenden Hepatitiden eine Leukopenie und den Streptococcus haemolyticus im Blut. Der autoptische Hauptbefund bestand in ausgedehnter Leberzell- und portaler Lymphdrüsennekrose.

Nach den Erfahrungen von *Meulengracht* gehen die Hepatitiden nach infektiösen Erkrankungen, bei Phosphor- und anderen Vergiftungen, während und nach der Schwangerschaft fast immer in akute Leberatrophie über, d. h., dieses autoptische Bild bietet sich, wenn derartig Erkrankte ad exitum kommen.

In Stockholm stellte *Tillgren* 1927 bei 30 Fällen von akuter Hepatitis malignen Ausgang in akute Leberatrophie fest.

Eine scharfe Trennung des Übergangs einer diagnostizierten Hepatitis in akute Leberatrophie ist also nicht möglich. Das Ende kann ebensogut benigne sein, so wie das beim Ikt. simpl. häufig der Fall war. Doch auch da stand am Schluß manchmal jene maligne Leberveränderung. Die Organschäden, welche man unter dem Begriff einer akuten Leberatrophie zusammenfaßt, bieten pathologisch-anatomisch ein ebenso uneinheitliches Bild wie die Ätiologie und der Verlauf jener Leberkrankheiten.

Die Ätiologie wird an dieser Stelle nur gestreift: denn jede bisher geschilderte Lebererkrankung kann als Vorläufer der akuten Leberatrophie in Frage kommen, und da wurde jedesmal die Ätiologie erwogen. Deshalb nur einige Beispiele.

Das Auftreten bei Kindern macht *Albu* in den Jahren nach dem Kriege von der Zusammensetzung der Kriegskost abhängig. Feste, unverdauliche Speisen hätten enterogene Infektionen der Gallenwege und damit schließlich der Leber hervorgerufen, so daß es zur akuten oder subakuten Atrophie gekommen wäre.

Herxheimer und *E. Mayer* fanden in der Zeit nach dem Kriege ein gesteigertes Auftreten bei Syphilitkern. — Die Fälle von *Hauser* zeigten Lues, Salvarsanschaden, Infektionen im Puerperium und durch Paratyphusbazillen, oder traten als Nachfolge von Ruhr und Malaria auf.

M. Meier bringt die Beziehungen zur Phosphorvergiftung. — *Umber* führt hämatogene und enterogene Infektionen an. — Neben an-

deren Giften weisen *Kollmann* und *Schmengler* auf anaphylaktische hin, wie sie durch artfremdes Eiweiß oder während der Schwangerschaft im Blut auftreten. Nahrungsmittel, z. B. die von *Risak* beschriebene Leberatrophie nach einer Wurstvergiftung; fadenförmige, bzw. spiralige Gebilde — wohl vom Munde her —, die *Layashi* in der Leber sah; pluryglanduläre Störungen, welche *Eickhoff* beschuldigte, Atophanmißbrauch nach *Beckermann* und *MacBryde*, intestinale Fermente nach *Boldyreff* wurden in vielen Fällen als schädigendes Agens angesehen. *Boldyreff* hatte in Tierversuchen die Darmwand geschädigt, so daß Magendarmsaft ungehindert über die Pfortader in die Leber eindringen und dort Schädigungen durch Andauen der Zellen entstehen konnten.

Beim sogenannten Ikt. cat. lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: 1. Leichtere Fälle: Sie zeigen beträchtliche Vermehrung des Cholesterins, Cholesterinester unter 50% des Gesamtcholesterins, Vermehrung des Fibrinogens und der grobdispersen Phase der Eiweißkörper, beschleunigte Blutsenkung. 2. Schwere Fälle: Verminderung des Cholesterins, besonders niedrige Cholesterinesterwerte, Verminderung des Fibrinogens, verlangsamte Blutsenkung.

In diese Gruppe gehören die Fälle von akuter Leberatrophie. Nach Injektion von Decholin tritt Senkung des Blutcholesterins ein unter relativer Zunahme der Ester und außerdem ein Leukozytensturz im Blut. Nach *E. F. Müller* müßte man also annehmen, daß die Blutgefäße der Haut verengert, die der Leber durch das Decholin erweitert werden. Nun sperrt Histamin nach *Pick* die Lebergefäße, was periphere Leukozytose erzeugen müßte. Dies tritt tatsächlich ein, wobei sich manchmal Gesamtzunahme des Cholesterins und Abnahme der Ester zeigt. Es liegt der Gedanke nahe, daß eine akute Leberatrophie ihren Weg auch über einen allgemeinen Gefäßkrampf der Leber nehmen könnte.

Über die Art der Veränderungen in der Leber herrscht von vorneherein keine Übereinstimmung. Während des Krieges und in der Zeit danach stiegen die Zahlen der an akuter Leberatrophie erkrankten Personen merklich an, was von *Albu, Kovacs* — Steigerung der Sektionsfälle mit akuter Leberatrophie von 0,04% während der Jahre 1905–14 auf 0,08% von 1914–18 und 0,19% in den Jahren 1919–21 am Wiener Pathologischen Institut — *Pickardt, Umber* und *Berglund* besonders herausgestellt wurde. Die Folge war, daß man sich mit jenem Krankheitsbild wieder stärker beschäftigte und an die noch nicht gelösten Fragen heranging.

Versé untersuchte an zum Teil lebendfrisch konserviertem Material die akute Leberatrophie makro- und mikroskopisch. Rein äußerlich war die akut atrophische fest, die rot atrophische zähe. Ein bei der Obduktion durch Schlaffheit ausgezeichnetes Organ war post-

mortalen autolytischen Prozessen unterworfen. *Umber* hatte darauf hingewiesen, als er eine Leber während der Laparotomie verkleinert, hellrot und fester als normalerweise bei der Autopsie fand. — Von *Fränkel* wurde diese Feststellung angegriffen; denn er konnte bei zwei Fällen Stücke zur mikroskopischen Untersuchung während der Laparotomie entnehmen und außerdem 12 bzw. 20 Stunden post mortem autoptisch gewinnen. Makroskopisches Aussehen und histologisches Bild waren immer gleich. *Hart* nimmt autolytische Prozesse an. *Heinrichsdorff* habe es nachgewiesen. Aus geschädigten Kapillaren trete Blut (Peliosis?) und ersetze die Leberzellbalken. Die Leberzellen sezernieren weiter oder sterben ab und werden ausgelaugt. In den atrophischen Teilen kann nach *Versé* das Pfortaderblut nicht mehr kreisen, sie sind hellrot, ihr Kapillargerüst sank in sich zusammen. In Verbindung mit toxischen Gefäßschäden soll das der Hauptgrund für das Auftreten von Ascites sein, den *Versé* dreimal fand. — Auch *Fränkel* stellte solchen fest und *Rieß* ebenfalls, sowie *Umber,* der den Ascites jedoch nur für komplizierte Fälle reservierte, was *Fränkel* ablehnt.

Histologisch boten die Fälle meist das durch Regenerationen ausgezeichnete rote, subakute Stadium. *Miller* unterscheidet drei Typen der Leberatrophie:

1. akuten (akute Leberatrophie),
2. subakuten mit entzündlichen Gefäß- und Zellreaktionen einhergehenden, und
3. einen chronischen, mit starker Regeneration verlaufenden (multiple noduläre Hyperplasie).

Das Vorstadium der letzten (Cirrhose) ist nicht die akute, diffuse Erkrankung, sondern eine subakute, lokalisierte, sich in allen Anfällen wiederholende. Die Regeneration geht von den Leberzellen und Gallenkanälchen aus. Die akute und subakute Form führen durch Zerstörung des Lebergewebes (Nekrose) zum Tode. Die chronische Form kann symptomenlos verlaufen und durch interkurrente Erkrankung zum Exitus führen.

Seyfarth nennt vier Formen des Verlaufes:

1. Akute Form mit kleiner, flacher, gelber Leber und völligem Zerfall der Leberzellen.
2. Subakute Form mit gelbrot gefleckter, zäh-elastischer Leber, in welcher neben dem Zellschwund schon reparatorische Vorgänge sichtbar sind.
3. Subchronische Form, ausgezeichnet durch multiple, knotige Hyperplasie mit Bindegewebswucherung und ausgeprägten Regenerationsvorgängen. Dabei Ascites.
4. Stark verkleinerte, höckerige Leber, einer großlappigen Cirrhose ähnlich sehend.

Moschkowitz bringt solchen Fall, der an der Grenze von subakuter Leberatrophie und nodulärer Hyperplasie steht. Es handelt sich um eine Leber im 9. Monat der Erkrankung. Man unterscheidet nach *Herxheimer* Fälle von akutem Verlauf (bis zur 4. Woche) und solche von subakutem (vom Ende der 4. Woche bis zum 7., 8. Monat). Jenseits dieser Zeit herrscht vollendete Regeneration, was den chronischen Verlauf kennzeichnet.

Das rote Endstadium der akuten Leberatrophie konnte *Hildebrandt* bei einem Soldaten im Felde sehen. Das Organ wog 555 g und zeigte auf dem Durchschnitt braunrote Färbung und Acinuszeichnung. Mikroskopisch bestand völlige Dissoziation der stark verkleinerten, jedoch nicht mehr fettig degenerierten Leberzellen, die mit Gallenpigment gefüllt waren. Die auffallende Verkleinerung des Organs führt *Herxheimer* auf Auspressen durch Erbrechen etwa 12 Stunden ante mortem zurück, dem die Ersatzfüllung des Stützgewebes aus Zelltrümmern statt aus normalem Parenchym nicht standhalten konnte. Die sogenannte gelbe Atrophie von *Rokitansky* kommt nur selten vor, weshalb *Hart* sich dem Vorschlage *Umbers* anschloß, die Farbbezeichnung wegen ihrer Inkonstanz fortfallen zu lassen. Daß das Organ trotz der Auflösungserscheinungen zusammengehalten wird, schreibt *Huzella* den Gitterfasern zu. Bei partieller Leberatrophie sind sie an den atrophischen Stellen geschlängelt und verdickt (kontrahiert) und an den hypertrophischen verdünnt (erschlafft). Dieses System der elastischen Gitterfasern bewirkt den Zusammenhalt des Organs. *Kutschera* fand bei einer Sektion bei makroskopisch verkleinerter Leber mikroskopisch Parenchyminseln im Lebergewebe mit kleinen Degenerationsherden und Abgrenzung durch Bindegewebe„ daneben Areale aller Acini, die nur noch aus Gitterfasern und Blutkapillaren bestanden.

Die Schädigungen des Lebergewebes beginnen in den meisten Fällen mit fettiger Degeneration in der Peripherie der Leberzellen, was auf Kosten des Glykogenschwundes geschieht, den *Holm* nachweisen konnte. Danach werden die Zellen nekrotisch verändert; denn die Krankheit verläuft weniger entzündlich, als hauptsächlich zentroazinär degenerativ-nekrotisch. Diese regressiven Erscheinungen sind Folgen fermentativer und autolytischer Einwirkung, die noch unbekannt ist. Neubildung von Leberzellen aus Gallengangskapillaren lehnt *Holm* ab, die sogenannte Gallengangswucherung faßt er als atrophische Leberzellbalken auf.

In den meisten Fällen tritt Ikterus auf, da die Leberzellen weiter arbeiten, und die nekrotischen Vorgänge den Übertritt des Gallenfarbstoffs ins Blut gestatten. *Satke* stellte allerdings auch solche ohne Ikterus fest und erklärte diese Erscheinung durch die Hypothese von *Mc.Nee,* daß hierbei eine besondere Schädigung der Sternzellen vor-

liege. *Schmidt* untersuchte bei einer akut-atrophischen Leber frische Schnitte und fand dabei ikterisch gefärbtes Fett mit Myelinfiguren und mit doppelt brechender Substanz. Nach drei Tagen zeigte sich Leucin, aber kein Tyrosin im Urin. Ein feinkörniges, schwarzes Pigment konnte nicht mehr gedeutet werden. Bemerkenswert war der Befund von Harnsäure in Form von Wetzsteinkristallen. — Verfasser bespricht die Literaturbefunde über Autolyse und Purinkörperbildung und zieht den Schluß, daß die an der Harnsäurebildung beteiligten Enzyme trotz des Zelltodes erhalten geblieben sind. Für die Entstehung der Hypercholesterinämie, die dabei gefunden wurde, kommt die Erkrankung der Leber und die Zerstörung, bzw. Mobilisation des Fettes aus dem Fettgewebe in Frage.

Die beim akuten Zerfall des Leberparenchyms entstehenden Produkte überschwemmen den Körper, es kommt zur Autointoxikation, welche psychotische Erscheinungen nach *G. Meyer* hervorruft. Die Tiefe der Bewußtseinstrübung hängt von dem Grade der Schädigung der Leber ab.

Umber, Huber, Kausch, Brütt, Buschke u. a. konnten Heilung dieser Hepatolyse beobachten, zumeist, wenn nach Fehldiagnosen eine Probelaparotomie stattfand.

Über den klinischen Verlauf braucht nichts Neues gesagt zu werden. Die akute Leberatrophie zeigt in ihren Vorstadien andere (ikterische) Erkrankungen. Es gilt somit alles das, was bisher über die Lebererkrankungen gesagt wurde. Leucin- und Tyrosinurie, sowie zerebrale Symptome weisen auf jenen starken Zerfall der Leber hin. So viel Befunde gemacht wurden, so viele Widersprüche traten auf. *Lipez* charakterisierte die klinischen Erscheinungen der Hepatargie, welche er ausgelöst sah in einer geschwächten Leber, in der eine Intoxikation durch die Anhäufung toxischer Produkte im Blut stattfand. Dadurch sollten sich folgende Symptome zeigen: Schlafsucht, Apathie, Depression, Halluzination, Konvulsionen, Krämpfe. Abfall der Gallenreserve des Blutes, des Harnstoffs, Anwachsen von Aminosäure und Ammoniak, Abfall des Serumbilirubins, schwache Färbung von Blasengalle und Kot.

IV. Teil.

Über Therapie der akuten Parenchymschäden der Leber.

Die Behandlung der akuten Leberzellschädigungen wurde schon früher aktiv durchgeführt, wenn auch nicht mit solchem Erfolg wie heute. Noch 1913 war man ziemlich skeptisch eingestellt, was aus einem nicht sehr ermutigenden Ausspruch von *Ewald* hervorgeht, der sagte „Die Therapie ist machtlos". In einer Zeit, da die Parenchymerkrankungen der Leber besonders stark in den Vordergrund rückten, ganz gleich, ob der sogenannte Icterus catarrhalis, infektiös bedingte Leberschäden, die akute Leberatrophie, Schäden an den extra- und intrahepatischen Gallengängen vorlagen, 1922 hat *Umber* ausgesprochen, daß die Glykogenarmut eine große Rolle in der Pathogenese verschiedener akuter Leberzellschäden, besonders der leicht verlaufenden spielt. Die Parenchymschutztherapie dieses Organs wurde eingeführt. Ernährungsschäden während und nach dem Kriege wurden für die Hypoglykogenie verantwortlich gemacht. Verschiedene toxisch wirkende Stoffe (Chloroform, Phosphor, Mikroben und deren Toxine) reizen die fermentative Leberzellfunktion und können Veränderungen in der Leber bis zur Atrophie und Cirrhose hervorrufen. Die Wirksamkeit der Fermente hängt vom Glykogenschutz der Leber ab. *Umber* bot dem Parenchymzerfall der Leber durch intravenöse Injektionen von Lävulose Einhalt. Das mag die erste intravenöse Behandlung mit Monosacchariden gewesen sein. Doch schon 1920 ist ein ähnlicher Weg von *Emile-Weil* begangen worden. Bei allen Infektionskrankheiten — mit Ausnahme der Dysenterie — wandte man mit Erfolg das Zuckertropfklystier an. Daraufhin wurde dieses bei Leberfunktionsstörungen verabfolgt (sowohl bei den gutartigen infektiösen und toxischen Leberkrankheiten, als auch bei den leichten Fällen akuter Atrophie. Unbeeinflußt blieben Cirrhosen und Neoplasmen), und man erzielte eine gute Wirkung. Der Zuckerlösung (4,5%) wurde noch 1,5 g Urotropin pro Liter zugesetzt.

Umber und *Richter* erzielten mit der intravenösen Zufuhr weit bessere Erfolge. Auch fanden wesentlich konzentrierte Lösungen Anwendung.

Einem Vorschlag von *Richter* entsprechend, schritt man bei schweren Leberinsuffizienzen zur kombinierten Insulin-Trauben-

zuckertherapie. Die schweren akuten Fälle blieben auch davon unbeeinflußt. Es wurden intravenös in 40%iger Lösung 10 Einheiten Insulin und 40 g Traubenzucker gegeben. Langsam bestanden stärkere Dosen ihre Probe, und 1929 wurde die beste Wirkung einer Kombination von 2mal täglich 10–30 Einheiten Insulin subkutan, daraufhin 20–30 g Lävulose als Fruchtlimonade oder als Tropfklysma zugesprochen. Zur Beschleunigung des Gallenstromes (den Ikterus als eine Störung der Gallenausscheidung in die Gallenwege durch Stauung aufgefaßt) gab man Magnesiumsulfateingießungen, oder Hypophysininjektionen.

Die Kostform war dabei kohlehydratreich und eiweißarm. Gerade die diätetischen Maßnahmen fanden stärkere Betonung, weil man sich eine günstige Beeinflussung der Funktionsstörungen versprach. Eiweißspaltungsprodukten gegenüber eine empfindliche Leber annehmend (gesteigerte Autolysetendenz), geschah eine Einschränkung der Eiweißzufuhr.

Man nahm auch einen atypischen Fettabbau in bestimmten Krankheitszuständen der Leber an, und erhoffte so durch eine Einschränkung der Fettzufuhr die Bildung toxischer Substanzen zu verhüten *(Isaak)*.

Über die von *Richter* angegebene Insulinbehandlung, die gute Erfolge in hepatargischen Zuständen zeitigte, wurde teilweise heftig diskutiert. Wurden Fälle von Icterus catarrhalis, Salvarsanikterus u. dgl. auf die Wirkung des Insulins untersucht, dann stellte sich ein Absinken des Blutzuckers heraus, welches stärker als bei Gesunden war. Infolgedessen traten leichter hypoglykämische Symptome auf, die auf eine erhöhte Hemmung der Glykogenmobilisierung zurückgeführt wurden, da man von vornherein eine träge Glykogenmobilisierung vermutete. Der Blutzucker sank bei der Verabreichung von Insulin und Wasser besonders stark ab. *Rosenberg* versuchte dem zu begegnen durch Verabreichung süßer Limonaden oder dergleichen. Ein sprunghafter Anstieg der Blutkonzentration auf der Höhe der Insulinwirkung wies auf plötzliche Hemmung der Wasserabgabe in der Leber hin. Die Einwirkung der Leber auf die Wasserregulation hängt nach diesen Befunden von *Klein* von dem jeweiligen Glykogengehalt und dem Glykogenspeicherungsvermögen in gewissem Grade ab. — Bei der Mehrzahl der Fälle in hepatargischen Zuständen trat nach einigen Tagen Insulinbehandlung subjektive Besserung und schnelles Nachlassen oder Verschwinden des Ikterus ein, was nicht ganz verständlich war. Den noch funktionstüchtigen oder weniger erkrankten Teilen der Leber schrieb man die Anregung der biologischen Vorgänge und der fermentativen Prozesse zu. Auch ein Eingreifen des Insulins in den zentralen Regulationsmechanismus und dadurch bedingte Glykogenanreicherung vermutete *Klein*.

Hemmung der Glykogenmobilisierung kann auch heißen Fixation des Glykogens in der Leber, und zwar durch das Insulin. Nach *v. Bergmann* soll *Brentano* gezeigt haben, daß geringe Insulinzufuhr das Leberglykogen abbaut. Obwohl v. B. die günstige Wirkung geringer Insulindosen anerkennt, hält er eine Traubenzuckerzufuhr besonders auf venösem Wege für wichtiger. *Kugelmann* beschäftigte sich mit der Wirkung von größeren Insulin- und Kohlehydratzufuhren. K. fand, daß große Insulin- und Adrenalingaben beim Menschen eine Störung der Kohlehydratfunktion der Leber erzeugen, was K. nach Lävulosegaben an der Blutzuckerkurve ablesen konnte. Daraus wurde geschlossen, daß größere Dosen von Insulin trotz reichlicher Kohlehydratmengen von Leberkranken nicht gut vertragen werden. Deshalb schlug K. kleine Insulindosen (etwa 2mal täglich 5–10 Einheiten) vor. Auch große Zuckergaben sind nach seiner Ansicht schädlich (100 g und mehr). Die endogene Insulinproduktion käme dadurch zur Anregung, es entständen größere, schädlich wirkende Insulindosen, die noch durch intravenöse Verabfolgung von Insulin Vertsärkung fänden. Daraus folge die Hypoglykämie. (Könnte manches nicht einwandfrei geschilderte Coma hepaticum auf derartiger Grundlage beruhen?). *Kugelmann* führt an, daß man in solchen Fällen keine Mastkur beabsichtige. Bei einer Mastkur wolle man hypoglykämische Zustände mit Insulin hervorrufen, um eine Glykogenabwanderung in die Fettdepots zu bewirken. Somit muß man in der Therapie mit Insulin und Kohlehydraten vorsichtig verfahren, da die erfolgreiche Behandlung mit gut abgestimmten kleineren Dosen schon bei geringer Überdosierung zu vermeintlichen Mißerfolgen der im Grunde richtig ausgedachten Behandlungsweise der Leberschäden führen kann. *Besse* (Pierre) schlägt für den mageren Leberkranken eine fettarme Diät mit Insulintraubenzuckerbehandlung vor, für den fetten Leberkranken dagegen nur eine fettarme Diät. Schwierigkeiten in bezug auf die Kohlehydratgaben beim Diabetiker sieht *Ducas* nicht. Es wird auch da eine fettarme, kohlehydratreiche Kost vorgeschlagen.

Betrachtet man die erzielten Ergebnisse, dann gewinnt man den Eindruck, als ob fast nur Erfolge mit der von *Umber* angegebenen Therapie erreicht wurden. Die Literatur bietet viele und markante Beispiele. Demzufolge hat *Ewalds* Ausspruch von 1913 heute kaum noch eine Berechtigung. Das mögen einige Beispiele beweisen:

Einen hepatargischen Zustand durch Phosphorvergiftung sah *Bamberger*. Zuerst fand Ausheberung statt (10 g Phosphorlatwerge waren genommen worden). Anschließend wurden 50 g gelöster Traubenzucker per os eingefüllt, 15 Min. später 30 Einh. Insulin subkutan appliziert. Daraufhin zweistündlich Zuführung kleiner Mengen von Traubenzucker per os und innerhalb 5 weiterer Stunden verschiedentlich 10 Einh. Insulin. — Während 43 Tagen wurde diese Behand-

lung beibehalten. Der Patient wurde dann nach weiteren 4 Wochen geheilt entlassen. — Nach postoperativen Spätwirkungen des Chloroforms verfuhr man ähnlich.

Polak verabfolgte einem Kranken mit akuter Hepatitis in den ersten Tagen der Erkrankung 50 ccm einer 50%igen Glykoselösung und 12 Einh. Insulin intravenös 2mal tgl. Als der Patient trinken konnte, fand in den folgenden Wochen die Weiterbehandlung mit 2mal tgl. 70 g Glukose per os und 12 Einh. Insulin intramuskulär statt. Wenige Tage darauf Verabfolgung einer kohlehydratreichen und eiweißarmen Kost, die dem Kranken, der zu Rückfällen neigte, zur guten Erholung verhalf.

Schwere Fälle von akuter Leberatrophie bei Schwangeren (14 Fälle, 13 davon Multipara) sah *Kent*.

Es kam zum Coma, nur eine Patientin erholte sich unter täglich 2mal 10 Einh. Insulin intravenös und 2–3mal 25 ccm 30%iger Traubenzuckerlösung.

In allen Fällen trat ein Spontanabort ein. Aber die Entleerung des Uterus beeinflußte das Geschehen nicht

Hepatopathien bei eklamptischen (wesentlich stärkere Leber- als Nierenschädigung nach *Dietel* und *Polak*) sollen in der gleichen Weise behandelt werden, auch noch einige Zeit nach den Anfällen. *Dietel* und *Polak* sahen dabei gute Erfolge. Auch kindliche Fälle akuter Leberatrophie (8jähr. Mädchen mit Lues congenita tarda hepatis und akuter Leberatrophie nach *Knahe*) sollen etwa wie folgt behandelt werden:

2mal tgl. 5 Einh. Insulin und 15 g Monosaccharide. 10 Tage wurde die Therapie durchgeführt, dann die Zuckerdosis auf 10 g herabgesetzt und 4 Tage lang diese Zusammensetzung gegeben.

Doch es wäre falsch, sich nur dem Erfolge zuzuwenden. In neuerer Zeit sind Gegenstimmen erhoben worden, von denen diejenige *v. Bergmanns* schon berücksichtigt wurde. Fast zur gleichen Zeit meint der Holländer *van Eck* (1939), daß die Insulin-Traubenzuckertherapie bei Leberkrankheiten wissenschaftlich nicht genügend begründet ist Keine Methode kann den Glykogengehalt der Leber in vivo bestimmen. An gesunden und mit Phosphor und anderen leberschädlichen Substanzen vergifteten Kaninchen wies *van Eck* nach, daß sowohl die Synthese als auch die Fixation des Glykogens in der gesunden und in der vergifteten, also erkrankten Leber, nachteilig beeinflußt wird. Deshalb werden ausschließlich Kohlehydratdarreichungen per os (etwa 100 g in 4 bis 5 Portionen) vorgeschlagen.

In allen Behandlungsvorschlägen wird eine kohlehydratreiche, fett- und eiweißarme Diät angeraten. Vor den Eiweißen wurde sogar gewarnt. Den Einfluß des Eiweißgehaltes der Nahrung auf den klinischen Verlauf von 131 Fällen akuter parenchymatöser Hepatitiden

untersuchte *Berlin* (russisch). — Neben einer Grundkost von 70–80 g Fett und 450–500 g Kohlehydraten pro Tag verabfolgte man 50–100 g Eiweiß. Verschlechterung trat nicht ein im Befinden der Patienten. Größere Eiweißmengen (200 g pro Tag) verzögerten allerdings die Heilung sehr. Die normale Eiweißmenge (tgl. 100 g) wird demzufolge angeraten. Die schädigende Wirkung der Eiweißabbauprodukte der Tierversuche wird somit für den Menschen abgelehnt.

Wesentlich anderer Ansicht ist *Thanhauser*. Bei schweren akuten Leberparenchymerkrankungen wird von Th. in den ersten Wochen die gesamte Eiweißzufuhr einschließlich des vegetabilischen Eiweißes reduziert.

Durch das Abhängen des Fleisches entstehen autolytische Prozesse. Die dadurch gebildeten Amine wirken auf die kranke Leber giftig. Deswegen wird angeraten, die gestatteten kleinen Eiweißmengen in vegetabilischer Form zu geben.

Das Fett wird in der Nahrung vermieden bis auf geringe Mengen. Damit will man der Entstehung einer Fettleber entgegentreten. Eine solche verhindert die Anlagerung von Glykogen in der Leber. Bei erhöhter Cholesterinämie soll das Fett vegetabilischer Natur sein. Besonders bei Krankheiten mit Cholesterinspeicherung in gewissen Organen (Xanthomatosen), wozu Diabetes und Lebercirrhosen gehören, soll nur pflanzliches Fett gereicht werden, um der Cholesterinanhäufung im Blut und den Organen zu begegnen.

Meulengracht verlangt eine kohlehydrat- und fettreiche Kost, da die fettarme weder theoretisch begründet (was inzwischen geschehen ist), aber praktisch nicht haltbar wäre. Die Einschränkung des Eiweißes geschieht zur Vermeidung intermediärer Gifte. Verabreichung von Karlsbadersalz soll die stagnierende Galle zum Abfluß bringen.

Diese Behandlungsarten sind heute je nach der Einstellung des Arztes üblich. Fast durchweg werden bei allen akuten Parenchymschäden der Leber Kohlehydrate, Insulin, wenig Fett und Eiweiß gegeben. — Ganz schwere Hepatargien sind schlecht zu beeinflussen, wenn auch gerade da verblüffende Ergebnisse gezeitigt worden sind. Wenn degenerative Erscheinungen auftreten, z. B. Fettinfiltration, die erst sekundär erweicht und akut atrophiert, dann muß sich die Behandlung gegen die Verfettung richten. Lecithin soll nach *Horsters* die Leberverfettung rückgängig machen. Pharmakodynamisch handelt es sich um eine starke Vagusreizung. Kräftige Vagusmittel, wie Acethylcholin und Doryl sollen die Fettinfiltration gut unterbinden. Etwas schwächer wirken Lecithin, und Insulin, welches allgemein mit Kohlehydraten verbafolgt wird und als vagotrop gilt.

In die Zeit der großen Gelbsuchtsepidemien (um 1920) ging man mit recht wenig therapeutischen Erfahrungen; denn die Vorschläge des Glykogenschutzes sind erst aus dieser Zeit hervorgegangen. Man

konnte dem Parenchym nicht unmittelbar helfen, wie das allgemein jetzt angenommen wird bei der Insulin-Monosaccharid-Behandlung. Bekannt waren von jeher die Maßnahmen zur Bekämpfung infektiöser, toxisch wirkender Stoffe. Die Epidemien von 1918–22 sollen wohl hauptsächlich auf einer derartigen Grundlage beruht haben. Die infizierte Galle, welche meist schlecht abtransportiert wurde, mußte fortgeschafft, also der Gallenfluß angeregt werden. Kombiniert mit der Organ-Schutztherapie erreichte man auf dem Wege eine Stärkung des Parenchyms und damit eine Mobilisierung von Abwehrkräften, die das Organ normalerweise produziert. Damit wäre ein beschleunigter Gallenfluß verbunden, weil die Leber wieder besser arbeitet. Trotzdem wurden noch galletreibende Mittel empfohlen, z. B. von *Anschel* das Choleval Merck. Bei den leichteren akuten Parenchymschäden, sowie bei der Cholangitis rege der Silbergehalt die Gallenproduktion an und stärke die Abwehrkräfte des Körpers. Dieses Gallensäurepräparat rufe manchmal Temperatursteigerungen hervor.

Grunenberg (1924) und *Brugsch* (1928) betonen, daß Atophan die Leber in wenigen Stunden zum Abschwellen bringt, das lästige Hautjucken herabsetzt, den Spasmus der Gallengänge löst, wodurch die Pseudolithiasisanfälle zum Schwinden gebracht werden. Daraus folge Besserung des Allgemeinzustandes der Patienten und Anregung des Appetits. Die choleretische Wirkung vermehrt die Ausscheidung physiologischer Gallenbestandteile (Steigerung des Bilirubingehalts der Galle nach einigen Injektionen und Herabsetzung des Blutbilirubingehaltes, sowie normale Färbung der Stühle).

Brugsch berichtet über große Erfolge. Es wurden 3–4mal pro Woche 0,5–1,0 g gegeben. 2,0 g sollen nicht überschritten werden. Leberschäden wurden nicht beobachtet, die Gelbsucht schwand. Allerdings verabfolgte man gleichzeitig Kohlehydrate und zum Teil auch Insulin. Das nicht halogenisierte Atophan wird nicht als Lebergift angesprochen. — Die scheinbaren Mißerfolge (*Klinkert* gibt einige Fälle an) werden auf Überdosierung, giftiges, halogenisiertes Atophan, schlechte Organschutztherapie zurückgeführt.

Brugsch sieht im Ikt. cat. eine Resorption von Giften, die mit der Nahrung eingeführt werden, und so einen aufsteigenden Duodenalkatarrh hervorrufen, und erklärt sich durch die choleretische Atophanwirkung seine beschriebenen Erfolge. Bei angesprochener Leberinsuffizienz rät *Brugsch* von dieser Behandlungsart ab, weil da schon die Gallensäuren im Blut bleiben, weshalb man keine mehr zuführen darf. Leichtere Fälle müsse man intramuskulär spritzen, weil die Gaben per os im Harn nicht resorbiert werden.

Vor dem Weltkriege hatte man auch schon an toxisch oder infektiös wirkende Stoffe gedacht bei manchen akuten Leberzellschäden. Im Hinblick auf eine enterogene Intoxikation verabfolgte man Kalo-

mel in Verbindung mit Abführmitteln. Darüber wurde ausführlich berichtet. — Die vielen Leberschäden kurz nach dem Kriege behandelte man nicht anders. Auch heute verzichtet man nicht darauf. *Eppinger* gibt eine ganz gründliche Therapie an. So rät er zu Gaben von Kalomel und Laktoflavin-Phosphorsäure bei enterogener Intoxikation nach Beteiligung der Leber. Insulin-Traubenzucker zur Stärkung des Leberparenchyms, Salyrgan wegen des drohenden Ascites bei Stauungen im Pfortadergebiet, kochsalzarme Rohkost, Cebion, Vogan. Cortin führt *Eppinger* ebenfalls an. Auf diesen Vorschlag hin behandelte *Üxküll* vier Patienten mit Cholangitis und sekundärem Leberschaden mit Cortidyn-Promonta, woraufhin die schlechte Prognose von einer Besserung abgelöst wurde.

Eppinger schlägt außerdem noch Diathermie vor. Heiße Kataplasmen führt *Brugsch* an, und zwar Leinmehl, Kartoffeln, feuchter, heißer Lehm wirken intensiver als trockene Hitze (Tonteller, elektrisches Kissen, Wärmebeutel).

Durch allergische Erkrankungen hervorgerufene akute Parenchymschäden der Leber begegnet man mit Medikamenten und diäthetischen Maßnahmen.

Von *Kämmerer* werden Insulin-Traubenzucker-Behandlung, Leberschutzkost nach *Thannhauser,* Darmadsorbentien zur Bindung allergischer Giftstoffe wie Creosot, Kohle, angegeben. *Kämmerer* nimmt außerdem eine Vermittlung der Leberzellen in bezug auf die günstige Wirkung des Calciums bei den allergischen Erkrankungen an. Eine Lösung von Hyposulfid, Calcium, Ascorbinsäure und Ephetonin, deren Zusammensetzung nicht näher angegeben wird, gibt *Corelli* an. Die Injektionen erfolgen intravenös, nüchtern und langsam. Die Beobachtung erstreckt sich über 100 Fälle mit gutem Erfolg.

Als ein Specificum für Leberleiden wird von *Tyrol* das Chelidonium angesprochen (Schöll- oder Schellkraut). Spasmolytisch-analgetische Wirkung und bakterizide Eigenschaften werden ihm zugeschrieben.

Eine derartige Behandlung wird bei allen Lebererkrankungen durchgeführt, in abgewandelter Form, je nach den Erscheinungen, die die Krankheit auslöst. Leberschäden mit luischer Genese erfordern eine spezifische Therapie neben den bisher geschilderten Maßnahmen. Auf Neo-Salvarsan oder Jodkali schwindet der Ikterus zumeist. Liegt ein Salvarsanschaden vor, dann wird die Kur unterbrochen *(Stümpke).* 5- bis 8tägige Injektionen von 10%iger Kalomelparaffin- oder Olivenölemulsion oder Novasurol (1/3 bis 1/2 ccm) schlägt *Buschke* vor, der den Leberschaden als eine toxische Schädigung des Leberparenchyms auffaßt, hervorgerufen durch die Spirochäten oder deren Toxine. Die Salvarsanbehandlung stellt *Buschke* ein, führt sie nur in hartnäckigen Fällen mit kleinen Dosen fort.

Eine kombinierte Traubenzucker-Insulin-Neosalvarsan-Kur (kleine Dosen!) schlägt *Otto* vor, der die gute Wirkung an vier Fällen feststellen konnte.

Bei allen infektiös bedingten Leberschäden wird die Leberextrakttherapie angeraten, besonders von französischer Seite. — Seit den Untersuchungen von *Gilbert* und *Carnot* (1896) hat die Organtherapie der Leberkrankheiten durch regelmäßige Anwendung größerer Dosen und durch die Bevorzugung des parenteralen Weges an Bedeutung gewonnen. Dadurch soll besonders die Anwendung von Salvarsan, Quecksilber, Wismut und Jod oder Gold ungefährlicher geworden sein. Bis zu 75 g der frischen Drüse wurden von *Villaret* als Dosis gegeben. Sogar das Koma Hepaticum soll günstig beeinflußt worden sein.

Meerssemann (franz.) berichtet über 70 Patienten, die mit Diät, Leberextrakt, Glukose schon am dritten Behandlungstag Besserung der Leberfunktion zeigten.

Vergiftungen, besonders solche durch Pilze, wurden an der Klinik *Umber* (nach *Landé*) mit Bettruhe, Insulin-Lävulose, Duodenalsondierung und Spülungen mit Karlsbader Brunnen als Trinkkur zur Heilung gebracht. *Brugsch* gibt in der Hauptsache warme oder kalte alkalisch-salinische Wässer an, wie Karlsbader Sprudel, -Schloß- und -Mühlbrunnen, Tarasper-Luciusquelle (Engadin), Elster, (Sachsen), Franzensbad, Marienbader Kreuzbrunnen. Diese Trinkkuren lassen sich auch im Hause durchführen mit dem natürlichen Quellenwasser oder mit Lösungen der Salze (Verdampfungsrückstände der natürlichen Wässer).

Z. B. werden 5,5 g Karlsbader Salz in 1 Liter Wasser gelöst, auf 50° erhitzt und heiß getrunken, während heiße Umschläge (1–3mal am Tage, 1 bis 2 Stunden lang) auf die Lebergegend von außen einwirken. Alle 10–20 Min. wird ein Becher Brunnen getrunken (200 ccm).

Die Behandlung des Leberabszesses richtet sich hauptsächlich gegen die Amöbenhepatitis.

Der Engländer *Candler* schlug 1920 einleitende Emetininjektionen, breite Spaltung mit offener Drainage und Emetinnachbehandlung vor bei rechtsseitiger Einschränkung der Atembewegung. Zu einer Täuschung in der Diagnosestellung auf Abszesse verleiten die nichteitrigen Amöbenhepatitiden. Bei bekannter Ätiologie vermutet man hinter derartigen Leberschmerzen Abszesse. Punktionen sind in solchen Fällen recht peinlich. Bei Amöbendysenterie nichteitriger Art findet eine spezifische Behandlung mit Emetin wie bei Abszessen statt *(Paisseau)*.

Fischler behandelte folgendermaßen: Am ersten Tage 0,05 g salzsaures Emetin i. v., bei guter Verträglichkeit am folgenden Tag 0,065 g und Steigerung in den nächsten Tagen bis auf 1,0 g. Jeden

zweiten Tag fand eine Injektion statt, im Ganzen wurden sieben verabreicht. Nach einer 6- bis 8wöchigen Pause gleiche Injektionsserie. Neben der Emetinbehandlung lief eine solche mit Yatren purissimum 105 (Behring). 3mal tgl. 1 bis 3 Pillen, eine Woche lang, dann ebensolche Pause und nachher die Fortsetzung der Pillenkur. Nach 3- bis 4maliger Wiederholung endgültiges Absetzen.

Da die Weilsche Krankheit in Europa gar nicht so selten ist, wurde die Therapie besonders in den letzten 15 Jahren recht vervollkommt. Zum Schutz gegen die Infektion raten *Baermann* und *Smits* zur aktiven Immunisierung mit 5 ccm einer mit 1–2% Karbol versetzten polyvalenten Spirochätenaufschwemmung. Bei eingetretener Infektion sollen große Mengen (Gesamtmaximaldosis 200 ccm) polyvalenten Pferdeserums angewandt werden. (Der Ackerboden kann durch Düngen mit $CaCl_2$ von der Spirochäte gesäubert werden.)

Knack empfiehlt ebenfalls das Schutzserum, bei erfolgter Erkrankung Rekonvaleszentenblut.

Schüffner schlägt rechtzeitige Anwendung von 50 ccm Pferdeserum oder 100 ccm Rekonvaleszentenserum vor. Bei frühzeitiger Diagnose sollen gute Erfolge eintreten.

Wani gelang es, eine Vaccine mit der Weil-Spirochäte herzustellen. Die Schutzimpfung soll mit 2,0 ccm bei der ersten und 3,0 ccm bei der zweiten, eine Woche später stattfindenden Injektion vorgenommen werden. Einem 50 kg schweren Menschen soll man 5 ccm injizieren. Die Mortalität betrug bei nicht Geimpften 1,12%, bei Geimpften 0,13%. — 580 Tage nach der zweiten Injektion wurden Immunkörper beim Menschen festgestellt. An der Injektionsstelle tritt Schmerz auf.

Nach einer Laboratoriumsinfektion trat nach neun Tagen eine atypische Erkrankung auf, es erfolgte der Spirochätennachweis. Am 4. Krankheitstage verabfolgten *Uhlenhuth* und *Zimmermann* 10 ccm Rekonvaleszentenserum, am 5. Tage 20 ccm. Daraufhin trat am 8. Tage der Erkrankung die normale Temperatur wieder ein. Rechtzeitige und ausgiebige Anwendung des Serums in der Klinik wird verlangt. Intramuskulär sollen 30–40 ccm Serum möglichst vor dem Ausbruch der Gelbsucht injiziert werden. Das Serum soll nicht älter als ein halbes Jahr sein.

Auf dem Gebiete der Chemotherapie haben die Arbeiten von *Uhlenhuth* und *Seiffert* den Ausschlag gegeben. Neben dem früher als wirksam erprobten Bismuto-Yatren A wurde 1930 noch Bismuto-Yatren B, Bismogenol, Trepol und Neotrepol zu den Versuchen herangezogen. Intraperitoneale oder perkutane Infektion lagen vor. Dem Bismuto-Yatren kam die beste Heilwirkung zu, vor allem bei vorgeschrittenem Krankheitsprozeß. Die anderen Präparate haben nur bei Frühbehandlung Erfolg. Die Schutzwirkung des Blutserums tritt erst

nach drei Wochen ein, weshalb so lange behandelt werden muß. Die endgültige Heilung erfolgt dann erst durch den Immunisierungsprozeß.

Die Behandlung der Cholangie oder des Infektes der kleinen und kleinsten steinfreien Gallengänge wird von *Umber* folgendermaßen angegeben: Schonungsdiät (fett- und fleischarm, kein Alkohol), Karlsbaderbrunnenkur, Wärme örtlich und, wenn es geht, auch Hungertage. Bei hartnäckigen Fällen sollen 20–40 ccm einer 20%igen Magnesiumsulfatlösung mit der Duodenalsonde ins Duodenum geführt werden. Die Chologoga werden 1923 noch abgelehnt. *Adlersberg* und *Neubauer* spritzten intravenös bei fieberhaften Erkrankungen der Gallenwege dehydrocholsaures Natrium. Die gute Wirkung wurde auf die Durchspülung der Gallenwege zurückgeführt.

Dagegen schlägt *Umber* 1929 bei den Infektionen der tieferen Gallenwege das Unschädlichmachen des Ausgangsherdes der Infektion vor und empfiehlt Cholagoga und Choleretica, sowie bakterizide Mittel (Saliformin, Trypaflavin i. v.). Außerdem wird Duodenalsondendrainage und Leberschutztherapie im Sinne der Glzkogenanreicherung angegeben.

v. Bergmann behandelt derartig entstandene Parenchymschäden fast ebenso (auch die Cholangitis lenta). Choleval, Decholin, die umstimmende Goldtherapie (Solganal), Leberextrakte und Kohlehydrat-Insulinschutz sollen die beste Wirkung erzielen.

Leichtere hepatargische Zustände, also auch Fälle von akuter Leberatrophie werden hauptsächlich mit Insulin-Traubenzucker nach *Richter* gebessert, während Heilung der schweren mit verschiedenen Ausnahmen ziemlich infaust ist.

Verschiedentlich — auch schon vor dem Weltkriege — beobachtete man Spontanheilung nach Operationen. So wird auch von *Römer* berichtet, daß man bei einem Patienten wegen Verdacht auf Lebercarcinom am Tage der Operation die Lebergegend mit Röntgenstrahlen behandelte und dann die Laparotomie vornahm. Es lag eine akute Atrophie vor. Die anschließende Heilung führte *Römer* auf die Wegschaffung toxischer Zerfallsprodukte (vitale Autolyse der Leber) zurück, die unter dem Serosaüberzug als gallig gefärbte Flüssigkeit die Leberoberfläche bedeckten.

Andere Autoren — von *Römer* angeführt — erreichten einen derartigen Erfolg durch Drainage der Gallengänge.

Dem manchmal auftretenden Koma begegnete *Adler* mit gleichzeitigen Injektionen von 5 g Milchsäure in 50 ccm Kochsalzlösung und 80–100 g Traubenzucker + Insulin. Um die hämolytische Wirkung der Milchsäure abzuschwächen, wurde Cholesterinsol zugefügt.

Die manchmal recht lästige Prurigo vulgaris bei der Gelbsucht will *Brack* mit Pilocarpin (3 Wochen lang 3mal tgl. 5 Tropfen einer 1%igen Lösung) beseitigen. Der Juckreiz soll auf nervöser Überempfindlichkeit beruhen.

Die Lektüre über die akuten Parenchymschäden der Leber umfaßt einen großen Raum in der medizinischen Literatur; denn ein derartig wichtiges Organ, wie die Leber es ist, muß bei Störungen in seiner Arbeitsweise recht nachhaltige Folgen zeitigen, bezogen auf den gesamten Körper. Die Auslösung und Lokalisation dieser Schäden geschieht nicht nach einem einheitlichen Gesichtspunkt. Von Virchows Zeit an bemühen sich Pathologen und Kliniker Ordnung in die Ursachen und Abläufe der akuten Leberparenchymschäden zu bringen. Der Weltkrieg 1914–18 mit seinen einschneidenden Änderungen in den Lebensbedingungen der Menschen traf die Leber teilweise recht hart, so daß die alten Fragen erneut eine Beantwortung forderten. Vieles war unklar, und es zeigte sich wieder, daß man in der Medizin niemals über ungelöste Aufgaben hinwegschreiten kann. Die Folge davon waren und sind teilweise noch so viele Anschauungen über das Gebiet der vorliegenden Arbeit, wie es beinahe deren Vertreter gibt. Aus der Fülle des Materials wurden verschiedene Abhandlungen gewählt und zusammengestellt, und damit wurde versucht, eine kleine Übersicht über die derzeitigen Ansichten in der Ätiologie und Therapie der akuten Parenchymschäden der Leber zu geben.

Literaturangabe.

Seite 7 bis 10:

Braus, H.: Anatomie d. Menschen, (J. Springer, 1929), Kap.: Leber.
Petersen, H.: Grundriß d. Histologie d. Menschen, (J. Springer, 1936), S. 121.
Sobotta, J.: Atlas u. Lehrbuch d. Histologie, (J. F. Lehmann, 1938), S. 241.
Pfuhl: Handbuch d. mikroskop. Anatomie; 1932. Bd. 5.
Kaufmann: Lehrbuch d. Pathologie (Spezielle pathol. Anat.), 1931, Bd. 5.
Umber: Handbuch d. inn. Medizin, 1918, Bd. III, Teil 1.
Lepehne: in Klemperer, Neue Deutsche Klinik. 1930, Bd. 6, „Leberkrankht.".
Eppinger: 1. in Klemperer, Neue Deutsche Klinik. 1930, Bd. 5, „Ikterus".
— 2. Die Leberkrankheiten (J. Springer, 1937), „Anatomie".
Stroebe: Handbuch d. inn. Medizin, 1938, Bd. III, Teil 2, Anatomie.
Versé: Neue Ansichten über d. nervöse Versorgung d. Leber.
Henschen: Archiv f. Chirurgie, 1931; 167 (835).

Seite 10 bis 13:

Rein: Physiologie d. Menschen, (J. Springer, 1938), S. 196.
Edlbacher: Grundriß d. physiolog. Chemie d. Menschen. Leberphysiol.
Fischler: Physiologie und Pathologie d. Leber. 1916.
Schwiegk: Handbuch d. inn. Medizin, (Leberphysiologie), 1938, Bd. III, Tl. II.
Eppinger: Die Leberkrankheiten, 1937, S. 18.

Seite 13 bis 21:

Kaufmann: Spezielle patholog. Anatomie, 1931, Bd. 1, „Leber".
Virchow: Virchows Archiv; 32, 117. (Ikterus katarrh.) und bei
v. Bergmann, G.: Lehrbuch d. inn. Medizin, 1939, Bd. 1; „Ikterus kat.".
Umber: Handbuch d. inn. Med., 1918, Bd. III, Teil I. „Ikt. kat.".
Eppinger: Die Leberkrankheiten, 1917. „Ikterus katarrhalis".
Brauer: Münch. med. W.Schr., 1902, Nr. 20.
Rißmann: Zeitschrift f. Geburtshilfe u. Gyn., 1909, Bd. 65.
Otto: Berl. klin. W.Schr., 1894, S. 1116.
Forster u. Kayser: Münch. med. W.Schr., 1905, Nr. 31.
Karlinski: Fortschritte d. Medizin, 1891, S. 456.
Becker: Berl. klin. W.Schr., 1880, S. 447.
Dehio: Berl. klin. W.Schr., 1888, S. 11.
Grawitz: Berl. klin. W.Schr., 1894.

Laacke: Deutsche med. W.Schr., 1904, Nr. 49.
Hennig: Volkmanns Hefte, 1890, über: „Epidem. Ikterus".
Eppinger: Die Leberkrankheiten, 1937.
Müller, Fr.: Münch. med. W.Schr., 1894, Nr. 40, S. 41.
Pfuhl: Berl. klin. W.Schr., 1891, S. 178.
Kartulis: Deutsche med. W.Schr., 1888, Nr. 4 u. 5.
Jäger: Deutsche med. W.Sckr., 1895, Nr. 40 u. 50.
Banti: Deutsche med. W.Schr., 1895, Nr. 31 u. 44.
Scheel: Münch. med. W.Schr., 1910, S. 1089.

Seite 21 bis 28:

Lasch: Berl. klin. W.Schr., 1894, Nr. 4, S. 906.
Engel-Reimers: Monatshefte f. Dermatologie, XV, S. 478 (1892).
Umber: Handbuch d. inn. Med., 1918, Bd. III, T. I, „Cholangie".
Hölscher: Münch. med. W.Schr., 1891.
Brückner: Deutsche med. W.Schr., 1910, S. 2047.
Klemperer, P.: Virchows Archiv, 1922, Bd. 237, H. 3.
Kehr: Münch. med. W.Schr., 1897, Nr. 41.
Cahen: Münch. med. W.Schr., 1905, Nr. 32.
Hildebrandt: Münch. med. W.Schr., 1910, S. 2512.
Schmorl: Archiv f. Gynäkologie, Bd. 65.
Pilgrim: Brit. med. Yournal, 1910, S. 2039.
Kaufmann: Spez. patholog. Anatomie, 1931, Bd. 1, Kap. Leber.
Dörfler: Münch. med. W.Schr., 1889, S. 878.
Engel-Reimers: Monatshefte f. Dermatologie, 1892, Bd. XX, S. 476.
Graef: Deutsche med. W.Schr., 1909, S. 1925.
Braunschweig: Med. Klinik, 1911, S. 137.
Hedderich: Münch. med. W.Schr., 1895, S. 93.
Bandler: Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie, 1896, I, S. 303.
Umber: Handbuch d. inn. Med., 1918, Bd. III., T. 1; „Leberkrankheiten".
Eppinger: 1. in Klemperer, Neue Deutsche Klinik, 1930, Bd. 5, „Ikterus".
Lepehne: 1. in Klemperer, Neue Deutsche Klinik, 1930, Bd. 6, „Leberkrankht.".
Eppinger: 2. Die Leberkrankheiten, 1937, Leberpathologie.
Lepehne: 2. Die Erkrankungen d. Leber u. Gallenwege. (J. F. Lehmann, 1930).
Brugsch: Lehrbuch d. inn. Med., 1931, Bd. II, „Leberkrankheiten".
Kaufmann: Spezielle pathol. Anatomie, 1931, Bd. 1. Leberpathologie.
Albu: Deutsche med. W.Schr. 1901, S. 216.
v. Jez: Wiener med. Blätter, 1901, Nr. 25.
Jannovicz u. Pick, E. Berl. klin. W.Schr., 1910, S. 928.
Marchand u. Meder: Zieglers Beiträge, 1895, Bd. XVII, S. 143 u. 206 = Regeneration d. Leber bei akuter Leberatrophie.

Seite 28 bis 31:

Carl: Deutsche med. W.Schr., 1880, Nr. 19 u. 20.
Pel: Berl. klin. W.Schr., 1890, S. 765.
Ranzi: Wiener klin. W.Schr., 1901, Nr. 34.
MacLean: Med. Klinik, 1909, S. 996.
Mosler: Zeitschr. f. klin. Medizin, 1883, Bd. VI, S. 173.
Heymann: Berl. klin. W.Schr., 1905, Nr. 44a.
Hochheimer: Berl. klin. W.Schr., 1909, S. 2098.
Schelble: Münch. med. W.Schr., 1904, S. 434.
Reinhold: Münch. med. W.Schr., 1887, Nr. 34 u. 35.
Rößle: Münch. med. W.Schr., 1910, S. 332.
Venema: Berl. klin. W.Schr., 1907, S. 333.
Quincke u. Roos: Berl. klin. W.Schr., 1893, Nr. 45.
Hoppe-Seyler: Deutsche Klinik v. von d. Leyden u. Klemperer, 1903, Bd. II, S. 133.
Kruse: Deutsche med. W.Schr., 1893, S. 354.
Pel: Berl. klin. W.Schr., 1904, S. 356.
Martin: Deutsche med. W.Schr., 1906, S. 832.
Chiari: Münch. med. W.Schr., 1910, S. 436.
Thierfelder: Zimmers Hdbuch der spez. Pathol. u. Therapie, Bd. 8, S. 78.
Voßwinkel: Berliner klin. W.Schr., 1895, S. 419.
MacLean: Med. Klinik, 1909, S. 996.
Ransohoff: Berl. klin. W.Schr., 1882, S. 600.
Wilms: Münch. med. W.Schr., 1902, S. 520.
Renvers: Berl. klin. W.Schr., 1890, S. 166.

Seite 31 bis 40:

Lubarsch: Berl. klin. W.Schr., 1921, Nr. 28, S. 757.
Lepehne: Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilkd., 1921, Nr. 20, S. 221.
Eppinger: Die Leberkrankheiten, 1937, „Ikt. kat.".
Schilling: Berl. klin. W.Schr., 1921, Nr. 31, S. 881.
Beyreis: Münch. med. W.Schr., 1922, Nr. 28, S. 1044.
Buchbinder: Archiv für Verdauungskrankheiten, 1920.
Géronne: Klin. W.Schr., 1922, Nr. 17, S. 828.
Ewstatiew: Zeitschr. f. Kinderheilkunde, Nr. 33, 1922.
Symmers: Kongr. Zentralblatt f. d. inn. Med., 1920, Bd. 2, S. 322 (amerik.).
Bauer, R.: 1. Archiv f. inn. Med., 1933, Bd. 6, Heft 1.
— 2. Med. Klinik, 1926, Nr. 41, S. 1558.
Müller, Inez: Klin. W.Schr., 1922, Nr. 17, S. 835.
Retzlaff: Deutsche med. W.Schr., 1921, Nr. 28, S. 798.
Horsters: Ergänzungen inn. Medizin, 1939, 5; S. 575.

Lindstedt: Münch. med. W.Schr., 1923, Nr. 6.
Hiscock: Kongreß Zentr.-Blatt f. d. ges. inn. Med., 1922, Bd. 3, S. 111.
Longcope: Kongreß Zentr.Bl. inn. Med., 1922, Bd. 3, S. 305 (amerik.).
Schiff u. Eliasberg: Monatsschrift f. Kinderheilkde., Bd. 25, Heft 1–6. 1923.
Jones: Kongr. Zentr.Bl. f. d. ges. inn. Med., 1924, 4.
Felsenreich u. Satke: Kongr. Zentr.Bl. f. d. ges. inn. Med., 1924, 4.
Marcon-Mutzner: Kongr. Zentr.Bl. f. d. ges. inn. Med., 1925, 3.

Seite 40 bis 45:

Kämmerer: Münch. med. W.Schr., 1936, 1, S. 768.
Andina: Klin. W.Schr., 1937, 1, S. 443.
Schmengler u. Ferenbach: Klin. W.Schr., 1939, 1, S. 198.
Corelli: Kongr. Zentr.Bl. inn. Med., 1939, 4 (italien.).
Marchiatava: Kongr. Zentr.Bl. inn. Med., 1932, 2.
Klemperer: Kongreß-Zentr.Bl. inn. Med., 1927, Bd. 2.
Wallgren: Kongreß-Zentr.Bl. inn. Med., 1928, Bd. 3.
Mancke: Deutsche Ztschr. f. Verdauungs- u. Stoffw.Kr., 1940, 3, S. 100.
Heimberger: Kongreß-Zentr.-Bl. inn. Med., 1935, Bd. 4.
Wolter: Kinderärztl. Praxis, 1939, 10, S. 172.
Wallgren: Kongr.-Zentr.-Bl. inn. Med., 1930, Bd. 3.
Holm: Die Gelbsucht in den Wilhelmsburger Zinnwerken, (bei Joh. Ambr. Barth, 1938 oder 1939).
Selander: Kongr.-Zentr.Bl., 1937, Bd. 4 und 1939, Bd. 5 (schwedisch).
Findlay: Kongr.-Zentr.Bl., 1931, Bd. 4.
Haßmann: Münch. med. W.Schr., 1935, Nr. 2; S. 1520.
Brugsch, Th.: Münch. med. W.Schr., 1933, Nr. 1; S. 717.
Faltitscheck: Ztschr. f. klin. Med., 1935, 128, S. 480.
Eppinger: Wienêr klin. W.Schr., 1935, 2., S. 1313.
— Med. Klinik, 1932, Nr. 2; S. 1379.

Seite 45 bis 51:

Roholm: Kongr.-Zentr.Bl. inn. Med., 1940, 1 (dänisch). Übersetzt: Verhdl. deutsch Ges. inn. Med., 1939, S. 359.
Weir: Kongr.-Zentr.Bl., 1939, Bd. 5 (für S.), u. 1939, 2. (englisch).
Eppinger: Klin. W.Schr., 1929, 1; S. 679.
Umber: Med. Klinik, 1929, Nr. 2, S. 1578 und im Handbuch d. inn. Med., 1918, Bd. III, Teil 1, unter Naunyn u. Minkowski.
v. Bergmann, G.: Med. Klinik, 1934, S. 1499.
Stroebe, F.: Lehrbuch d. inn. Med., 1939, Bd. I., „Leberkrankheiten".
Adler: Kongr.-Zentr.Bl., 1933, 1 und Verhdlg. Gesellsch. f. Verd.krankh., 1930, 209 und 236.
Brugsch, Th.: Münch. med. W.Schr., 1933, 1, S. 717.

Brugsch u. Schürer: Berl. klin. W.Schr., 1919, Nr. 26, S. 601.
Blumer: Kongr.-Zentr.Bl., 1924, Bd. 2 (amerikanisch.).
Brugsch, H.: Dissertation 1931 u. Ztschr. f. klin. Med., 1931, 118, 435.

Seite 51 bis 57:

Weber u. Parkes: Kongr.-Zentr.Bl., 1931, Bd. 3, S. 159.
Widal: Kongr.-Zentr.Bl., 1921, Bd. 2, S. 485 u. Bd. 5, S. 162.
Balkhausen: Deutsche Ztschr. f. Chirurgie, Bd. 164, Heft 1–3 (1922).
Williamson: Kongr.-Zentr.Bl., 1924, Bd. 4.
Petri: Kongr.-Zentr.Bl., 1924, Bd. 8.
Winogradow: Kongr.-Zentr.Bl., 1928, Bd. 2.
Loeffler: Kongr.-Zentr.Bl., 1929, 1 u. Virch.-Archiv, 1929, 269.
Lauber u. Bersin: Klin. W.Schr., 1939, Nr. 1, S. 715.
Bauer: Kongr.-Zentr.Bl., 1934, Bd. 5.
Ohta: Kongr.-Zentr.Bl., 1940, Bd. 4.
Gutstein: Kongr.-Zentr.Bl., 1922, Bd. 2; S. 339.
Grunenberg: Med. Klinik, 1924, Nr. 20.
Klinkert: Kongr.-Zentr.Bl., 1926, Bd. 5 u. 1927, Bd. 2.
Liedberg: Kongr.-Zentr.Bl., 1930, 3 (schwedisch).
Bein: Zentralblatt f. innere Med., 1924, Nr. 47.
Adler-Herzmark: Kongr.-Zentr.Bl., 1939, Bd. 5 (französisch).
Klemperer, P.: Virchows Archiv, 1922, Bd. 237, Heft 3.
Landé: Münch. med. W.Schr., 1930, Nr. 2; S. 1615.
Todd: Kongr.-Zentr.Bl., 1921, Bd. 4 (amerik.).
Broidier: Kongr.-Zentr.Bl., 1921 (französisch) Bd. 1, S. 173.
Hallam: Kongr.-Zentr.Bl., 1921 (englisch) Bd. 1, S. 173.
Clément-Simon: Kongr.-Zentr.Bl., 1921 (französisch), Bd. 1, S. 339.
Kraus: Berl. klin. W.Schr., 1921, Nr. 27, S. 725.
v. Falkenhausen: Deutsche med. W.Schr., 1922, Nr. 35, S. 1173.
Wechselmann: Med. Klinik, 1922, S. 1080.

Seite 58 bis 62:

Pollak: Monatsschrift f. Kinderheilkunde, 1923, Bd. 27.
Yonmanns: Kongr.-Zentr.Bl., 1926, Bd. 4.
Aßmann: Münch. med. W.Schr., 1931, Nr. 1; S. 221.
Raab: Med. Klinik, 1923, Nr. 33/34, S. 1056.
Wegelin: Kongr.-Zentr.Bl., 1936, Bd. 5, (Schweiz.).
Chiray: Kongr.-Zentr.Bl., 1936, Bd. 5, (französisch).
Rößle: Virchows Archiv, 291 (1–46).
Retzlaff (Leonore): Zeitschr. f. klin. Medizin, 1937, 132 (527).
Zeldenrust u. van Beek: Kongr.-Zentr.Bl., 1934, Bd. 4 (holländisch).

Rößle: Kongr.-Zentr.Bl., 1936, Bd. 4.
Parturier: Kongr.-Zentr.Bl., 1934, Bd. 5 (französisch).
Walthard: Adchiv f. Gynäkologie, 1922, Bd. 116, Heft 1.
Hétényi: Kongr.-Zentr.Bl. , 1922, Bd. 2, S. 387.
Nürnberger: Verhdlg. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med., 1922, S. 64.
Crainicianu: Kongr.-Zentr.Bl., 1921, Bd. 4, S. 468 (rumän.).
Labé: Kongr.-Zentr.Bl., 1921, Bd. 4, S. 468 (franz.).
Oppenheimer: Mon.-Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gyn., 1923, Bd. 64, Heft 5/6.
Fischler: Kongr.-Zentr.Bl., 1927, Bd. 4.
Rißmann: Zentralbl. f. Chirurgie, 1927, Nr. 33.
Dietel u. Polak: Kongr.-Zentralbl., 1933, Bd. 3.
Way: Kongr.-Zentralbl., 1940, Bd. 2 (engl.).
Carnot: Kongr.-Zentralbl., 1939, Bd. 5 (franz.).
Grant: Kongr.-Zentralbl., 1936, Bd. 4 (engl.).

Seite 62 bis 66:

Bade: Münch. med. W.Schr., 1936, Nr. 1, S. 721.
Bittorf u. v. Falkenhausen: Dtsch. Archiv f. klin. Med., 1921, Bd. 135, Heft 5/6.
Sacquépée: Kongr.-Zentr.Bl., 1924, Bd. 1.
Garnier u. Reilly: Kongr.-Zentr.Bl., 1921 (franz.), Bd. 2, S. 204.
Mazzei: Kongr.-Zentr.Bl., 1921 (italien.), Bd. 3, S. 25.
Costa u. Troisier: Kongr.-Zentr.-Bl., 1925, Bd. 1 und 1928, Bd. 4 (franz.).
Fraser: Kongr.-Zentr.Bl., 1932, Bd. 2 (engl.).
Posselt: Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., 1927, Abtlg. 1.
Huber: Berl. klein. W.Schr., 1920, S. 81–83, Bd. 4.
Andersen: Deutsche Ztschr. f. Verdauungs- u. Stoffw.kr., 1940, Bd. 3, S. 161.
Lämer (für Eppinger): Wiener klin. W.Schr., 1940, Bd. 2, S. 601.
Posselt: Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., 1927, Abtlg. 1.
Fischer: Münch. med. W.Schr., 1927, Nr. 41, S. 1397.
Sorge: Kongr.-Zentr.-Bl., 1930, Bd. 4 (italien.).

Seite 67 bis 70:

Schleussing: Beiträge zur Klinik d. Tuberkulose, 1927, Bd. 65, Heft 4/5.
Nordmann: Zeitschrift f. Tuberkulose, 1927, Bd. 47, Heft 3.
Gontzea: Kongr.-Zentr.-Bl., 1936, Bd. 5, (franz.).
Trautwein: Beiträge zur Klinik d. Tuberkulose, 1939, Bd. 93, S. 514.
Grätzer: Kongr.-Zentr.Bl., 1928, Bd. 3.
Senf: Virchows Archiv, 1939, 304 (539).
Schrank: Münch. med. W.Schr., 1923, Nr. 39, S. 1227.
Schottmüller: Klin. W.Schr., 1931, Nr. 1, S. 17.
Fahr: Klin. W.Schr., 1931, Nr. 1, S. 20.

Nürnberger: Med. Klinik, 1930, Nr. 1, S. 167.
Wisch: Münch. med. W.Schr., 1939, Nr. 1, S. 808.
Pielsticker: Deutsche med. W.Schr., 1921, Nr. 11.
Lüthy: Kongr.-Zentr.Bl., 1925, Bd. 2, S. 685.
MacMahon: Kongr.-Zentr.Bl., 1931, Bd. 4 (amerik.).
Heyd: Kongr.-Zentr.Bl., 1926, Bd. 1, S. 272.
Birch: Kongr.-Zentr.Bl., 1937, Bd. 4 (engl.).
Oppenheim: Kongr.-Zentr.Bl., 1939, Bd. 4 (Schweiz.).
Wansek: Med. Klinik, 1939, Bd. 1, S. 639.
Zinck: Klin. W.Schr., 1940, Bd. 1, S. 78.

Seite 70 bis 75:

Bingold: Med. Klinik, 1938, Nr. 1, S. 317, 362 u. 574.
Fernbach: Med. Klinik, 1922, Nr. 10, S. 306.
Traband: Kongr.-Zentr.Bl., 1925, Bd. 1 (franz.).
Ruge: Kongr.-Zentr.Bl., 1935, Bd. 2.
Hoffmann, W. H.: Münch. med. W.Schr., 1929, Nr. 2, S. 1623.
Wanstrom: Kongr.-Zentr.Bl., 1924, Bd. 6 u. Dornblüth, klin. Wörterbuch.
Kuczynski: Kongr.-Zentr.Bl., 1930, Bd. 3.
Chiari (u. Rocha Lima): Beiträge zur pathol. Anat. u. allgem. Pathol., 1925, Bd. 73, Heft 2.
Montenegro: Kongr.-Zentr.Bl., 1939, Bd. 4 (franz.).
Inada: Kongr.-Zentr.Bl., 1930, 4 (japanisch).

Seite 75 bis 79:

Weil: Kaufmann, Spezielle Pathologie, Bd. 1, S. 964.
Bolaffi: Kongr.-Zentr.Bl., 1921, Bd. 2, S. 458 (italien.).
Blanchard: Kongr.-Zentr.Bl., 1924, Bd. 1 (franz.).
Schüffner: Kongr.-Zentr.Bl., 1930, Bd. 4 (holländisch).
Uhlenhuth: Münch. med. W.Schr., 1930, Nr. 2, S. 2047 u. 2098.
Körner: Deutsche med. W.Schr., 1925, Nr. 19.
Tarassow: Kongr.-Zentr.Bl., 1930, Bd. 1, S. 115.
Troisier: Kongr.-Zentr.Bl., 1930, Bd. 1.
Knack: Klinische Welt, 1933, S. 117–121.
Petzetakis: Kongr.-Zentr.Bl., 1933, Bd. 3 (griechisch).
Fairlay: Kongr.-Zentr.Bl., 1934, Bd. 5 (engl.).
Uhlenhuth: Deutsche med. W.Schr., 1933, Nr. 1s S. 800.
Bergwall: Deutsche med. W.Schr., 1933, Nr. 1; S. 361.
Berzi: Kongr.-Zentr.Bl., 1936, Bd. 2 (italien.).
Baermann: Zentralbl. f. Bakteriologie, 1928, Abtlg. 1, Bd. 105, H. 6–8.
Kurose: Kongr.-Zentr.Bl., 1928, Bd. 4 (japanisch).
Oka: Klin. W.Schr., 1935, Bd. 1, S. 785.

Kaneko: Kongr.-Zentr.Bl., 1935, Bd. 5 (japanisch).
Uhlenhuth: Med. Klinik, 1934, Nr. 1, S. 464.
Klarenbeck: Kongr.-Zentr.Bl., 1933, Bd. 3, S. 242.
Loeper: Kongr.-Zentr.Bl., 1928, Bd. 3 (franz.).
Castillo: Kongr.-Zentr.Bl., 1924, Bd. 2 (italien.).
Vanni: Kongr.-Zentr.Bl., 1925, Bd. 2 (italien.).
Schottmüller: Deutsche med. W.Schr., 1933, Bd. 1, S. 715.
Drägert: Kongr.-Zentr.Bl., 1934, Bd. 4, S. 688.

Seite 80/81:

Huard: Kongr.-Zentr.Bl., 1939, Bd. 3.
Haas: Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 173 (1922).
Gerlach: Zeitschr. f. Tuberkulose, 1923, Bd. 38, Heft 3.
Schenk: Münch. med. W.Schr., 1921, Bd. 68, Nr. 25.
Duckworth: Kongr.-Zentr.Bl., 1920 (engl.). Bd. 2; S. 559.
Paisseau: Kongr.-Zentr.Bl., 1921 (franz.). Bd. 4, S. 26.
Candler: Kongr.-Zentr.Bl., 1920 (engl.). Bd. 2, S. 558.

Seite 82 bis 88:

Gruber: Archiv f. Dermatol. u. Syph., 1923, Bd. 143.
Klewitz u. Lepehne: Deutsche med. W.Schr., 1920, Nr. 7, S. 172/173.
Herxheimer: Berl. klin. W.Schr., 1920, Nr. 16, S. 369.
Bierring: Kongr.-Zentr.Bl., 1923, Bd. 2, S. 451.
Kirch: Archiv f. Dermatol. u. Syph., 1921, Bd. 136, H. 1.
Stümpke: Med. Klinik, 1922, Nr. 10.
Fuhs: Archiv f. Dermatol. u. Syph., 1922, Bd. 140, H. 2.
Wosegien: Archiv f. Dermatol. u. Syph., 1922, Bd. 14.
Kloeppel: Dermatolog. Zeitschrift, 1922, Bd. 37.
Holland: Kongr.-Zentr.-Bl., 1923, u. 1924, Bd. 1.
Heinrichsdorff: Virchows Archiv, 1923, Bd. 240, Heft 3.
Lindstedt: Kongr.-Zentr.-Bl., 1924, 2 (schwedisch).
Höglund: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, 1925, Bd. 99, Heft 3/4.
Kirch: Wiener klin. W.Schr., 1924, Nr. 32.
Bernheim: Deutsche med. W.Schr., 1925, Nr. 22.
Kartamischeko: Kongr.-Zentr.-Bl., 1924, Bd. 6.
Midrosikawa: Kongr.-Zentr.-Bl., 1929, Bd. 1 (japanisch).
Ruge: Archiv f. Dermatol. u. Syph., Bd. 153, Heft 2.
Schlesinger: Dermatol. W.Schr., 1926, Bd. 82, Nr. 20.
Sanchez-Covisa: Kongr.-Zentr.-Bl., 1934, Bd. 4 (spanisch).
Erasmi: Kongr.-Zentr.-Bl., 1926, Bd. 2.
Meyer, W.: Deutsche med. W.Schr., 1925, Nr. 49/50.
Buschke: Ztbl. f. ärztl. Fortbildung, 1924, Nr. 14.

Zieler: Münch. med. W.Schr., 1926, Nr. 4.
Gerrard: Kongr.-Zentr.-Bl., 1925, Bd. 1.
Rosenthal: Kongr.-Zentr.-Bl., 1927, Bd. 4.

Seite 88 bis 92:

Naunyn: siehe Eppinger, N.'s Cholangie. Klein. W.Schr., 1929, Bd. 1; S. 679.
Umber: Berl. klin. W.Schr., 1920, Nr. 6; S. 125/126.
— Klin. W.Schr., 1923, Nr. 13.
Aiello: Kongr.-Zentr.-Bl., 1924, Bd. 7.
v. Bergmann, G.: Therapie d. Gegenwart, 1932, Nr. 73, S. 19.
Aschoff: 44. Intern. Kongr., Wiesbaden, 1932.
Umber: 44. Intern. Kongr., Wiesbaden, 1932.
Gundermann: Kongr.-Zentr.-Bl., 192 , Bd. 2.
Mancke: Münch. med. W.Schr., 1939, Bd. 1, S. 91.
Albot: Kongr.-Zentr.-Bl., 1931, Bd. 3.
v. Bergmann, G.: Therapie der Gegenwart, 1932, Nr. 73, S. 19.
Eickhoff: Mitt. aus d. Grenzgeb. der Med. u. Chirurgie, 1922, Bd. 35.
Loewenhardt: Klin. W.Schr., 1923, Nr. 5.

Seite 93 bis 98:

Géraudel: Kongr.-Zentr.-Bl., 1923, Bd. 3, S. 540 (franz.).
Rößle: Schweizer med. W.Schr., 1929, Nr. 1. (Siehe Kaufmann, Spez. Pathol. 1931, „Akute L.-Atrophie.)
Heß: Wiener klin. W.Schr., 1932, Bd. 1, S. 231.
Brusmann: Kongr.-Zentr.-Bl., 1924, Bd. 3.
Landé: Kongr.-Zentr.-Bl., 1926, Bd. 5.
Meulengracht: Kongr.-Zentr.-Bl., 1928, Bd. 1.
Tillgren: Verhdlg. deutsch. Ges. f. inn. Med., 1928, S. 391.
Albu: Med. Klinik, 1930.
Herxheimer: Kongr.-Zentr.-Bl., 1921, Bd. 4, S. 115.
Mayer, E.: Berlin. klin. W.Schr., 1921, Nr. 31.
Hanser: Kongr.-Zentr.-Bl., Bd. 6, S. 455 u. 518.
Umber: Klin. W.Schr., 1922, Nr. 32, S. 1585.
Kollmann: Med. Klinik, 1922, Nr. 45.
Schmengler: Klin. W.Schr., 1940, Bd. 2, S. 1155.
Risek: Kongr.-Zentr.-Bl., 1924, Bd. 2.
Hayashi: Kongr.-Zentr.-Bl., 1924, Bd. 2.
Eickhoff: Kongr.-Zentr.-Bl., 1927, Bd. 4.
MacBryde: Kongr.-Zentr.-Bl., 1940, Bd. 3, (amerik.).
Beckermann: Münch. med. W.Schr., 1937, Bd. 1, S. 414.
Boldyreff: Kongr.-Zentr.-Bl., 1941, Bd. 1.
Adler: Verhdlg. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med., 1926, S. 466.

Albu: Med. Klinik, 1930.
Kovacs: Wiener med. W.Schr., 1922, Nr. 16.
Pickardt: Med. Klinik, 1922, Nr. 44.
Umber: Klin. W.Schr., 1922, Nr. 32.
Berglund: Kongr.-Zentr.-Bl., 1927, Bd. 3.
Versé: Berl. klin. W.Schr., 1920, Nr. 6, S. 127.
Umber: Deutsche med. W.Schr., 1920, Nr. 6, S. 125.
Fränkel: Deutsche med. W.Schr., 1920, Nr. 9, S. 225.
Hart*): Kongr.-Zentr.-Bl., 1921, Bd. 5, S. 540.
Rieß: Berl. klin. W.Schr., 1920, Nr. 23, S. 537.
Umber: Berl. klin. W.Schr., 1920, Nr. 6, S. 125.
Miller: Kongr.-Zentr.-Bl., 1921, Bd. 1, S. 361 (englisch).
Seyfarth: Kongr.-Zentr.-Bl., 1921, Bd. 6, S. 518.
Moschkowitz: Kongr.-Zentr.-Bl., 1920, Bd. 2, S. 524.
Herxheimer: Beträge zur pathol. Anat., 1923, Bd. 72, Heft 1.
Hildebrandt: Münch. med. W.Schr., 1921, Nr. 19.
Hart*): Med. Klinik, 1921, Nr. 19.
Huzella: Kongr.-Zentr.-Bl., 1921, Bd. 5, S. 540.
Kutschera: Wiener klin. W.Schr., 1913, Nr. 41.
Holm: Kongr.-Zentr.-Bl., 1925, 2, 685.
Satke: Wiener klin. W.Schr., 1940, Bd. 1, S. 145.
Schmidt: Kongr.-Zentr.-Bl., Bd. 5, S. 467.
Meyer, G.: Archiv f. Psychiatrie u. Neurologie, 1921, 63, S. 41.
Brütt: Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1923, Bd. 36, S. 711.
Buschke: Deutsche med. W.Schr., 1922, Nr. 35, S. 1168.
Lipez: Kongr.-Zentr.-Bl., 1932, Bd. 3 (russisch).

Seite 99 bis 103:

Ewald: Siehe Handbuch d. inn. Med., 1938, Bd. III, Teil II, Therapie d. ak. Leberkrankheiten.
Umber: Med. Klinik, 1929, Bd. 2, S. 1578.
Emile-Weil: Kongr.-Zentr.-Bl., 1920.
Richter: (Grunenberg), Ztschr. f. d. ges. inn. Med., 1926, Bd. 103, Heft 2.
Rosenberg: Deutsche med. W.Schr., 1926, Nr. 12.
Isaac: Deutsche med. W.Schr., 1926, Nr. 27.
Klein: Klin. W.Schr., 1927, Nr. 4.
v. Bergmann, G.: Lehrbuch d. inn. Med., 1939, Bd. 1, Therapie d. Lebererkr.
Kugelmann: Deutsche med. W.Schr., 1932, Bd. 2, S. 651.
Besse: Kongr.-Zentr.-Bl., 1939, Bd. 1 (franz.).
Ducas: Kongr.-Zentr.-Bl., 1939, Bd. 3 (franz.).

*) Der gleiche Artikel wie 7 Autoren weiter oben.

Bamberger: Deutsche med. W.Schr., 1927, Nr. 40, S. 1690.
Polak: Kongr.-Zentr.-Bl., 1936, Bd. 3, (dänisch).
Kent: Zeitbl. f. Gynäkologie, 1938, S. 429.
Dietel u. Polak: Kongreß-Zentr.-Bl., 1933, Bd. 3.
Knahe: Zeitschrift f. Kinderheilkunde, 1929, Nr. 47, S. 508.
van Eck: Kongr.-Zentr.-Bl., 1940, Bd. 1 (holländisch).
Berlin: Kongr.-Zentr.-Bl., 1940, Bd. 1 (russisch).
Thannhauser: Kongr.-Zentr.-Bl., 1936, Bd. 2 u. Th., Lehrbuch des Stoffwechsels, 1929.
Meulengracht: Kongr.-Zentr.-Bl., 1928, Bd. 1.

Seite 103 bis 107:

Horsters: Kongr.-Zentr.-Bl., 1938, Bd. 1.
Anschel: Kongr.-Zentr.-Bl., 1927.
Nathorff: Kongr.-Zentr.-Bl., 1925, Bd. 5.
Grunenberg: Med. Klinik, 1924, Nr. 20.
Brugsch, Th.: Therapie d. Gegenwart, 1928, Bd. 1.
Klinkert: Therapie d. Gegenwart, 1928, Bd. 3.
Brugsch, Th.: Münch. med. W.Schr., 1933, Bd. 1; S. 717.
— Med. Klinik, 1925, Nr. 38.
Kämmerer: Münch. med. W.Schr., 1936, Bd. 1, S. 768.
Corelli: Kongr.-Zentr.-Bl., 1940, Bd. 1 (italien.).
Tyrol: Wiener klin. W.Schr., 1939, Bd. 2, S. 741.
Stümpke: Med. Klinik, 1922, Nr. 10.
Buschke: Ztschr. f. ärztl. Fortbldg., 1924, Nr. 14.
Otto: Kongr.-Zentr.-Bl., 1938, Bd. 4, S. 284.
Meerssemann: Kongr.-Zentr.-Bl., 1939, Bd. 5 (franz.).
Villaret: Kongr.-Zentr.-Bl., 1933, Bd. 5 (franz.).
Landé: Münch. med. W.Schr., 1930, Bd. 2, S. 1615.
Brugsch, Th.: Med. Klinik, 1925, Nr. 38.
Candler: Kongr.-Zentr.-Bl., 1920, Bd. 2, S. 558 (engl.).
Paisseau: Kongr.-Zentr.-Bl., 1921, Bd. 4, S. 26 (frz.).
Sorge: Kongr.-Zentr.-Bl., 1930, Bd. 4 (italien.).
Fischler: Münch. med. W.Schr., 1927, Nr. 41, S. 1379.
Baermann: Zentrbl. f. Bakteriologie, 1928, Bd. 105, Heft 6–8.
Knack: Klinische Welt, 1933, S. 117–121.
Wani: Kongr.-Zentr.-Bl., 1933, Bd. 5.

Seite 107 bis 109:

Schüffner: Kongr.-Zentr.-Bl., 1933, Bd. 1.
Uhlenhuth: Zentralbl. f. Bakteriologie, 1929, I. Original, 110, Heft 6–8.
— Med. Klinik, 1934, Bd. 1, S. 464 u. 1935, 1; S. 375.

Umber: Klin. W.Schr., 1923, Nr. 13.
Adlersberg: Kongr.-Zentr.-Bl., 1925, Bd. 2.
Umber: Deutsche med. W.Schr., 1929, Bd. 2, S. 2167.
v. Bergmann, G.: Kongr.-Zentr.-Bl., 1932, 3.
Richter: Verhdlg. d. deutsch. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffw.kr., 1926, 365.
Römer: Virchows Archiv, 1925, Bd. 254, S. 22.
Adler: Kongr.-Zentr.-Bl., 1930, Bd. 4.
Brack: Kongr.-Zentr.-Bl., 1935, Bd. 3, S. 685.

Lebenslauf.

Ich wurde am 19. März 1916 in Eisenach (Thüringen) geboren, wo meine Eltern, der Bankdirektor Otto Gunkel und seine Ehefrau Clara, geb. Müller, heute noch wohnen. In Eisenach besuchte ich von Ostern 1922 bis 1925 die Volksschule, vom Herbst 1925 bis Ostern 1930 die Volksschule in Berlin.

Ostern 1930 trat ich in die Aufbauklassen an Volksschulen in Berlin ein und erhielt am 19. März 1933 das Zeugnis der mittleren Reife.

Von Ostern 1933 ab war ich Schüler der Deutschen Oberschule in Eisenach und bestand dort am 8. Februar 1936 die Reifeprüfung.

1934 meldete ich mich zur Reichswehr und legte im März 1935 beim I.R. 15 in Kassel die psychotechnische Prüfung für Fahnenjunkeranwärter ab. Den damaligen Bestimmungen nach galt ich wegen äußerster Sehschwäche des linken Auges als 50 Proz. invalid und wurde abgelehnt.

Vom April bis September 1936 kam ich der Arbeitsdienstpflicht nach und verließ die Abteilung 7/304, Mindelheim (Allgäu) als Vormann.

Im Winter-Semester 1936/37 begann ich an der Universität Würzburg das medizinische Studium und bestand dort im November 1937 das Vorphysikum und im März 1939 das Physikum.

Mein erstes klinisches Semester studierte ich im Sommer 1939 an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Am 29. August 1939 wurde ich zum Schützen-Regiment 12, Meiningen (Thüringen), eingezogen. Von Ende Oktober bis Mitte Dezember 1939 war ich zum Weiterstudium nach Marburg abkommandiert.

Ab 30. Dezember 1939 gehörte ich einer Feldeinheit im Saargebiet an, mit der ich auch am Feldzug im Westen teilnahm. Als Unteroffizier wurde ich Mitte Oktober 1940 von meiner Einheit zum Weiterstudium zur Entlassung aus dem Wehrdienst geschickt. Ende Oktober nahm ich an der Universität Marburg das Studium wieder auf.

Im Mai 1941 wurde ich wieder eingezogen und zur Heeres-Studenten-Kompanie Marburg kommandiert zur Ablegung des medizinischen Staatsexamens.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Würzburg: Ackermann, Burgeff, Dimroth, Harms, v. Hayek, Körner, Petersen, Schleip, Wöhlisch;

in Düsseldorf: Borgard, Custodis, Edens, Frey, Herold, Hösch, Huebschmann, Madlener, Schreus, Wagenfeld;

in Marburg: Bach, Baumann, Becher, Benninghoff, Conrad, Falk, Förster, Gremels, Grüter, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Winkler.